

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 129.

LE
CANCER PRIMITIF
DE
LA VÉSICULE BILIAIRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Janvier 1933

PAR

Antonin-Charles-Pierre VEYSSIÈRE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX.

LAURÉAT DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à TERRASSON (Dordogne), le 30 novembre 1900.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BÉGOUIN, professeur	Président.
		CASSAËT, professeur	Juges.
		JEANNENEY, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548609_0072

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 129.

LE
CANCER PRIMITIF
DE
LA VÉSICULE BILIAIRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Janvier 1933

PAR

Antonin-Charles-Pierre VEYSSIÈRE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX

LAURÉAT DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à TERRASSON (Dordogne), le 30 novembre 1900.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BÉGOIN, professeur	Président.
		CASSAËT, professeur	Juges.
		JEANNENEY, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurq. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	GARLES.	Clinique gynécologique.	GUYOT.
Clinique d'accouchements.	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.	DELAUNAY.
Anatomie.	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale.	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CREYX.
Pharmacie.	DUPOUY.	Clinique dentaire.	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).

LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.	DUBECQ.	Chirurgie générale.	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	N.	Obstétrique.	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.	PAPIN.	Puériculture.	FAUGÈRE.
Physiologie.	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements.	PERY.	Zoologie et parasitologie.	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexé. — Prothèse et rééducation professionnelle.			
id.			
Clinique dentaire.			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

A qui je dois le meilleur de moi-même.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MA SOEUR

A MA FEMME

A MON FILS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE

*Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie.*

MON CHER MAÎTRE,

A trois reprises vous m'avez accueilli comme interne dans votre service, où j'ai trouvé l'exemple d'une maîtrise chirurgicale alliée au sens clinique le plus averti.

Maintes fois vous m'avez donné les preuves d'une bienveillance qui m'honore, et dans des circonstances particulièrement douloureuses vous m'avez prodigué des marques inestimables de votre grande bonté.

Je ne l'oublierai jamais.

Permettez-moi, mon cher Maître, de le rappeler ici et de vous assurer de ma très respectueuse et reconnaissante affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE

*Professeur de Clinique des maladies nerveuses et mentales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a toujours témoigné la plus
large bienveillance. En hommage de res-
pectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine
et de la Société de Chirurgie de Paris,
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Médaille interalliée et de la Médaille de la Victoire,
Officier de l'Instruction publique.*

En remerciement des observations qu'il
a bien voulu mettre à notre disposition.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LACOUTURE

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien-Chef de l'Hôpital Tastet-Girard.*

En le remerciant de la bienveillance
qu'il nous a manifestée pendant nos
deux stages d'interne à Tastet-Girard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. PAPIN

*Chargé du Cours complémentaire de Médecine opératoire
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Membre correspondant de la Société nationale de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre.*

En le remerciant des conseils qu'il a
bien voulu nous donner et de l'accueil
bienveillant que nous avons trouvé dans
son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAHANS

Ancien Interne des Hôpitaux.

En témoignage de ma très affectueuse
gratitude pour les nombreuses marques
d'amitié qu'il nous a prodiguées.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. CHARBONNEL

*Chirurgien des Hôpitaux,
Correspondant de la Société de Chirurgie.*

Qui nous a très aimablement fourni
des documents cliniques, et en regrettant
de n'avoir été que quelques semaines
son interne.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. NADAL

*Ancien Chef de Clinique à la Faculté,
Chef de Laboratoire du Professeur Chavannaz.*

En remerciement des conseils qu'il a
bien voulu nous donner.

A MES MAITRES DE L'ECOLE ANNEXE DE TOULON

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARRIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSOUS (*in memoriam*)

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVERGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERIE

INTERNAT PROVISOIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1927)

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE (1927)

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIVIERE (1928, 1^{er} semestre)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAUGERE (1928, 1^{er} sem.)

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET (1929, 1^{er} semestre)

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER (1929, 2^e semestre)

MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER (1930, 1^{er} semestre)

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL (1930, 2^e semestre)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAPIN (1930, 2^e semestre).

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1931, 1^{er} semestre)

MONSIEUR LE DOCTEUR LACOUTURE (1931, 2^e semestre)

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1932, 1^{er} semestre)

MONSIEUR LE DOCTEUR LACOUTURE (1932, 2^e semestre)

A MESSIEURS LES MEDECINS DES HOPITAUX

PROFESSEUR LEURET

PROFESSEUR AGRÉGÉ PIECHAUD

DOCTEUR MASSIERE

DOCTEUR DE GRAILLY

A MESSIEURS LES CHIRURGIENS DES HOPITAUX

PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOUR

DOCTEUR CHENU

DOCTEUR LAFARGUE

DOCTEUR MASSE

A MON EXCELLENT CAMARADE DE PROMOTION

LE DOCTEUR ROUDIE

Interne des Hôpitaux.

En souvenir de nos conversations amicales de la salle de garde et de la caserne du Roule.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BEGOUIN

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Bordeaux.*

*Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie de Paris,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

En le remerciant de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence
de cette thèse. Qu'il veuille bien trou-
ver ici l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.

LE

CANCER PRIMITIF

DE

LA VÉSICULE BILIAIRE

INTRODUCTION

Lorsqu'on parcourt dans les classiques les articles succincts qui traitent du cancer de la vésicule biliaire, on éprouve l'impression de se trouver en face d'une maladie de peu d'intérêt par sa rareté et par l'inutilité de toute tentative opératoire. Affection qui n'est presque jamais diagnostiquée, voire discutée parmi les hypothèses que soulève le diagnostic d'une maladie vésiculaire, le cancer primitif de la vésicule est une surprise opératoire qui, en général, laisse le chirurgien désarmé.

Cependant les travaux modernes — à l'origine desquels il convient de citer les mémoires français de Durand-Fardel, de Lancereaux et de Denucé — ont mis en relief les conditions spéciales d'apparition du cancer de la vésicule, son association à la lithiase, sa prédominance chez la femme. D'importantes statistiques récentes des Centres chirurgicaux améri-

publie une thèse importante et Villard, la même année, réunit et analyse 36 cas.

De 1870 au début du XX^e siècle. — Les travaux se succèdent envisageant la question au point de vue clinique et traitement. Citons : l'article de Barth et Besnier dans le dictionnaire Dechambre, les observations de Caubert (1874), Planteau (1875), Cossy (1876), la thèse inaugurale de Kohn, les leçons cliniques de Lancereaux (1879). En 1822, Mulot présente de nouvelles observations. Denucé, en 1886, dans sa thèse d'agrégation, réserve une large place au traitement chirurgical des tumeurs de la vésicule; Morin, en 1891, dans la sienne, s'occupe surtout de l'anatomie pathologique. A leur suite, Hauteville, Leroux, Lermoyez, Oettinger, Cornil et Lancereaux, Hanot et Gilbert (*Etudes sur les maladies du foie*), publient des observations inédites. A l'étranger, citons Markham, Moxon, Mosse.

Bardenheuer et Hochenegg pratiquent les premières cures chirurgicales. Heddaens, Courvoisier et Petersen, à Heidelberg, poursuivent les recherches (1894), ainsi que Elliot (1897). La *Revue de gynécologie* publie, en 1898, un article des Autrichiens Siegert, Shubert et Ullmann. Les observations françaises de la même époque sont signées Manuel, Dannie, de Collinet, Meunier, Bernard, Saint-Fuscien et Bonamy.

En 1900, Terrier et Auvray (*Revue de chirurgie*) rapportent une cinquantaine d'observations et font une mise au point du sujet. Puis les travaux se succèdent : Lejonne, Milanoff, Chavannaz, Moutier, Laignel-Lavastine, Patel, Massabuau, Michaux, en sont les auteurs. Signalons les thèses de Ruthon et Dessaigne en France; les travaux de Hene, Hagen, Heinrichs, Laspeyres, etc., en Allemagne; en Angleterre, ceux de Moynihan, de Slade; ceux de Starr, Sherril aux Etats-Unis.

De 1905 à 1924. — Pathogénie et traitement sont envisagés dans des revues générales ou articles originaux. Cotte (Lyon), en 1906, publie un travail qui fait époque. Quenu, en 1909, insiste sur le traitement.

En 1909, Clermont en fait le sujet de sa thèse (Toulouse); de même Guyot, en 1911, et Jehanin, en 1914.

Citons encore Roger, Labbé et Bith, Lockett, Fawcett et Rippmann, Kehr, O'Kelley, Savy et Bonnet.

Depuis 1924. — La question entre dans la phase expérimentale avec les travaux de Kazama, de Leitch; plus tard, Delbet reprend la question. Carnot consacre une de ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu à l'étude des « calculo-cancers » des voies biliaires.

En 1928, le livre de Chiray sur la vésicule biliaire contient un excellent mais court chapitre sur le cancer. L'année suivante, le Professeur agrégé Papin fait une communication intéressante au Congrès français de chirurgie. Son élève Fourrestey consacre sa thèse au cancer de la vésicule. A Paris, Salmon, élève de Carnot et de Chiray, en fait une étude anatomo-pathologique et clinique détaillée. Les observations se multiplient, nombreuses. Nous renvoyons, ne pouvant citer ici tous les auteurs, à la bibliographie.

ETIOLOGIE

Tierrer et Auvray résument de la façon suivante l'étiologie du cancer de la vésicule : « Cancer de l'âge adulte, particulièrement fréquent chez la femme, le plus souvent primitif et alors presque toujours consécutif à la cholélithiase. »

I. — Fréquence du cancer de la vésicule.

Le cancer de la vésicule est considéré comme une affection très rare; de fait, les observations publiées ne sont pas très nombreuses. En réalité, à notre avis, bien des cancers vésiculaires passent inaperçus : les uns, parce qu'ils n'ont pas le temps d'évoluer, une affection quelconque emportant le malade; les autres, parce qu'ils sont confondus avec des tumeurs primitives ou secondaires du foie. Seules les autopsies pratiquées systématiquement les mettent en évidence, et il semble que, dans ces cas, les néoplasmes vésiculaires reprennent le terrain que leur fait perdre la clinique.

A. — FRÉQUENCE ABSOLUE.

Pour la raison que nous venons d'énoncer, elle est mal connue; aucun des travaux par nous consultés ne la mentionne; seul Graham y fait allusion; pour lui, elle est de 9 p. 100.000, « chiffre beaucoup plus considérable que ce que l'on croit habituellement ».

B. — FRÉQUENCE RELATIVE.

1° *Par rapport à l'ensemble des autres cancers.*

Elle varie suivant les statistiques :

Kauffmann trouve 5 p. 100;

Fraenkel, 2 p. 100 (64 sur 2.090 néoplasmes), soit
1 sur 30.

Ewing, en 1926, a dressé un tableau des statistiques connues, que nous reproduisons :

	NOMS D'AUTEURS					
	BUDAY	BEJACH	REDLICH	FEILCHIN- FELD	REICHEL- MAN	VON BERENCZY ET WOLFF
Nombre d'autopsies.....	5.530	6.808	5.002	5.022	»	19.908
Nombre de cas de cancers.....	336	692	496	507	»	2.344

ORGANES ATTEINTS	POURCENTAGE											
	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.
Oesophage.....	6.21	—	20.03	0.8	17.3	2.8	23.1	1.6	20.0	1.4	11.88	0.61
Intestin.....	5.64	1.5	8.2	6.1	4.2	6.1	4.3	4.3	3.7	3.9	5.34	2.75
Estomac.....	38.42	16.36	36.5	31.3	39.9	39.6	39.9	2.2	46.6	34.1	48.90	20.45
Vésicule.....	1.12	2.10	1.9	8.5	3.5	10.8	1.2	9.1	3.9	9.3	2.77	10.18
Sein.....	0.86	5.80	—	12.5	0.35	12.2	—	12.6	0.3	8.3	0.9	6.85
Ovaires.....	—	14.78	—	2.1	—	5.1	—	4.7	—	4.0	—	8.16
Utérus et vagin.....	—	45.40	—	13.3	—	14.1	—	17.7	—	24.6	—	35.99
Utérus seul.....	—	44.30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	34.85
Vagin seul.....	—	1.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.14

Ainsi, dans la plupart de ces grandes statistiques, le cancer de la vésicule atteint 8 à 10 p. 100 des cancers de la femme.

Ce chiffre nous paraît très élevé, surtout si nous le comparons à celui des cancers du sein.

Pour Graham, le pourcentage se rapproche très sensiblement de celui de la statistique de von Berencsy, soit 8 p. 100.

Ce même auteur rapporte deux statistiques du Bureau d'hygiène américain :

en 1925 : 9.558 morts pour tumeurs du foie ou de la vésicule.

en 1926 : 9.635.

Admettant la rareté du cancer primitif du foie et des néoplasmes secondaires de celui-ci, Graham écrit : « It would seem fair therefore to conclude that the majority of cases listed as carcinoma of the liver and gall-bladder were primary carcinoma of the gall-bladder. »

Pour lui, le cancer vésiculaire est :

3 fois plus fréquent que le néo de la lèvre;
1 fois $\frac{1}{2}$ plus que celui de la bouche;
la moitié plus fréquent que celui du rectum;
aussi fréquent que celui du sein chez la femme;
deux fois moins fréquent que celui de l'estomac;
aussi fréquent que celui des organes génitaux de la femme.

2° Par rapport aux cancers des voies biliaires.

Toutes les statistiques montrent que le cancer de la vésicule est beaucoup plus fréquent.

Fraenkel trouve 66 p. 100;

Kehr trouve 82 p. 100;

Magoun et Renshaw trouvent 80 p. 100;

Marchand trouve 50 p. 100.

Judd et Gray (1932) relèvent le nombre des opérations pratiquées à la clinique Mayo, sur les voies biliaires, de 1907 à 1931.

Ils trouvent 22.365 interventions, dont 13.422 pour calculs de la vésicule ou des voies biliaires et 312 interventions pour tumeurs des voies biliaires, dont 212 pour néoplasmes de la vésicule, soit 1 p. 100 de toutes les interventions sur les voies biliaires et 63 p. 100 des interventions pour tumeurs de ces régions.

Crump, sur 596 affections opérées de la vésicule, trouve :

a) tumeurs bénignes, 78;

b) tumeurs malignes, 26.

Deaver et Borz trouvent 13 cas de néoplasmes sur 903 interventions, soit 1,4 p. 100 de toutes les affections des voies biliaires.

Lotzin, sur 2.943 opérations, trouve 27 tumeurs vésiculaires, soit 1 p. 100.

Ainsi nous pouvons admettre raisonnablement que le cancer de la vésicule atteint de 3 à 6 p. 100 des tumeurs.

II. — Conditions étiologiques favorables.

A. — AGE.

Affection de l'âge moyen de la vie et de la vieillesse, le cancer de la vésicule est très rare avant 50 ans.

Cependant, plusieurs auteurs le signalent à un âge exceptionnel :

Ames signale un cas à 4 ans;
Proescher signale un cas à 22 ans;
Mac-Crae signale un cas à 24 ans;
Frerichs signale un cas à 26 ans.

Caubès, Markham, Cerny, Cossy, Bret, rapportent des observations d'adultes âgés respectivement de 28, 33, 34 et 36 ans.

Le maximum de fréquence s'observe de 50 à 80 ans.

Voici quelques chiffres en valeur absolue :

	Müsser.	Magoun et Renshaw.	Moyenne.
De 1 à 10 ans.....	1 cas.	0 cas.	1/2
De 11 à 20 ans.....	0 »	0 »	0
De 21 à 30 ans.....	1 »	2 »	1 1/2
De 31 à 40 ans.....	0 »	2 »	5 1/2
De 41 à 50 ans.....	19 »	12 »	18 1/2
De 51 à 60 ans.....	29 »	37 »	33
De 61 à 70 ans.....	19 »	27 »	23
De 71 à 80 ans.....	14 »	3 »	8 1/2
De 81 à 90 ans.....	1 »	0 »	1/2

Salmon, sur 15 observations, trouve :

- 3 cas de 40 à 50 ans;
- 5 cas de 50 à 60 ans;
- 3 cas de 60 à 70 ans;
- 4 cas de 70 à 80 ans;

Sur 13 observations que nous rapportons, nous trouvons :

- 6 cas de 50 à 60 ans;
- 6 cas de 60 à 70 ans;
- 1 cas de 70 à 80 ans.

Nous arrivons ainsi à un pourcentage ainsi équilibré :
0,9 p. 100 de 0 à 30 ans, 4,7 p. 100 de 30 à 40, 14,9 p. 100 de
40 à 50, 40,3 p. 100 de 50 à 60, 33 p. 100 de 60 à 70, 6 p. 100
de 70 à 80.

B. — SEXE.

Le cancer de la vésicule est indiscutablement plus fréquent
chez la femme, dans le rapport de 8 ou 9 à 1.

En consultant les relevés publiés, nous trouvons :

Auteurs.	Néoplasmes.	F.	H.	Pourcentage.
				%
Courvoisier.....	103	82	21	80
Lancereaux.....	19	13	6	55
Bertrand.....	14	12	2	80
Terrier et Auvray.....	50	40	10	80
Stiller... ..	5	5	0	100
Siégert... ..	99	93	6	95
Müsser.....	98	75	23	75
Marchand.....	136	103	33	75
Magoun et Renshaw....	84	68	16	80
Smithies.....	23	7	16	30

Seul Smithies trouve un pourcentage plus élevé chez
l'homme.

Salmon, sur 15 cas, trouve 12 femmes.

Sur 13 observations, un seul homme, dans notre statistique,
était atteint de tumeur vésiculaire.

Dalle-Valle trouve 39 tumeurs dont 31 chez la femme.

Judd, sur 212 néos vésiculaires, donne 157 femmes, soit 74 p. 100.

Saint-Fuscien, dans sa thèse, attribuait cette fréquence au port du corset.

C. — RÔLE DE LA LITHIASÉ BILIAIRE.

Ce rôle est actuellement considéré comme capital : les calculs sont presque toujours présents dans la vésicule cancéreuse. Cette notion, mise en évidence par la communication de Rippol en 1849, mit aux prises les arguments de deux théories opposées : le cancer secondaire à la lithiasé d'une part, le cancer générateur de calculs d'autre part. Nous y reviendrons dans un instant.

1° *Fréquence de coïncidence des deux affections.*

Les principales statistiques que nous avons consultées donnent les chiffres suivants :

Auteurs.	Néoplasmes.	Lithiasé ant.	Pourcent. de vésic. lith.
—	—	—	—
			%
Zenker	48	40	85
Müller	—	—	69
Futterer et Habersfeld...	—	—	70
Tiedmann	74	49	66
Heddens	24	21	87
Frerichs	11	9	82
Courvoisier	103	90	86
Siegert	101	87	85
Schubert	17	16	94
Janowsky	41	40	97
Winton	—	—	81
Fleig	107	100	93
Rolleston	—	—	75
Deaver	—	—	89
Markham	136	110	81
Rüge	68	59	87
Magoun et Renshaw	85	70	83
Judd et Gray	212	—	65
Ames	—	—	95

Salmon, dans les 12 observations où la vérification a été faite, trouve 11 fois des calculs, soit 91 p. 100.

Sur les 13 observations que nous publions nous avons retrouvé la coexistence de la lithiasie dans 7 cas, 3 autres n'ont pu être contrôlés.

L'une des plus intéressantes statistiques à cet égard est celle de Krahenbühl (de Bâle), assistant de Courvoisier à l'Hôpital des Diaconesses. Sur 41 cas de cancers de la vésicule, cet auteur trouve, en effet, mentionnée 36 fois, l'existence de calculs dans la vésicule, soit 89 p. 100 des cas.

Dans une communication au Congrès français de chirurgie de 1929, le Professeur Papin signale que « les neuf dixièmes des cancers sont développés sur les vésicules anciennement lithiasiques ».

2° *Interprétation des faits.*

Deux théories opposées ont essayé d'expliquer cette association :

I. — Pour certains auteurs, *le cancer est lithogène*. Sans doute, disent-ils, on trouve souvent des calculs dans les vésicules néoplasiques, mais ces calculs n'existaient pas avant le développement de la tumeur; celui-ci, causant l'obstruction des canaux biliaires, amène une stagnation de la bile dans la vésicule. Dans cette bile altérée prennent naissance secondairement des calculs. Deville, Maillot, Demarquay, Lebert, Lancereaux et Morin, Cornil et Ranvier se firent les protagonistes de cette théorie.

II. — Pour les autres, et c'est l'opinion actuelle, les calculs sont *cancérigènes*.

Stillier, Mürchison, Schmüppel, Rendu, Kelynock, Siegert, Chauffard, ont été les défenseurs de cette théorie, Bernard intitule sa thèse de Lyon, en 1897 : *Du cancer de la vésicule considéré comme complication de la lithiasie biliaire*. Cette se range parmi les partisans de la lithiasie *cancérigène*.

Aujourd'hui la question est jugée et la théorie du calcul *cancérigène*, se basant sur les sérieux arguments suivants, rallie l'unanimité des chirurgiens.

a) *Arguments étiologiques*. — L'hypothèse du cancer lithogène n'explique pas sa rareté chez l'homme.

b) *Arguments cliniques*. — Dans l'immense majorité des cas, les malades sont de vieux lithiasiques qui ont présenté des manifestations épisodiques de lithiase biliaire : crises de coliques hépatiques, expulsion de calculs dans les selles.

c) *Arguments anatomo-pathologiques*. — Sans doute, il existe des cas de cancers de la vésicule, sans calculs : ils sont rares (1 sur 15 environ).

L'examen de l'arbre biliaire révèle souvent à l'opération la présence antérieure de calculs, soit sous forme de rétrécissements du cholédoque, soit sous forme de dilatations des voies biliaires (Terrier et Auvray).

De plus, on observe fréquemment au niveau des vieilles vésicules contenant des calculs d'importantes modifications histologiques : prolifération de la muqueuse, production de tumeurs bénignes, puis d'adénome : « graine de cancer ». Mayo, en 1915, publie une statistique dans laquelle, sur 2.538 vésicules enlevées, il existe 107 fois des tumeurs bénignes adénomateuses, chaînon intermédiaire entre la vésicule saine et les états précancéreux de Ménétrier.

d) *Arguments thérapeutiques*. — « A mesure que les cholécystectomies pour lithiase deviennent plus fréquentes et plus précoces, le cancer de la vésicule se raréfie considérablement. » (Papin.) Si nous reprenons la statistique de Courvoisier, établie par Krahenbühl, nous voyons que pour un nombre à peu près égal d'opérations biliaires par décades, nous obtenons :

de 1890 à 1900, 17 cancers de la vésicule;

de 1901 à 1910, 16 cancers;

de 1911 à 1919, 9 cancers.

e) *Arguments expérimentaux*, auxquels nous consacrons un chapitre spécial.

f) Enfin la fréquence des calculs en cas de néo primitif contraste étrangement avec la rareté de ces calculs dans les tumeurs métastatiques de la vésicule.

Siegert, sur 13 cancers secondaires, ne trouve que 2 vésicules calculeuses.

Rolleston, sur 25, en trouve une et Graham sur 38 n'en inscrit que 3 contenant des calculs (soit 8 p. 100).

3° *Fréquence de dégénérescence cancéreuse des vésicules lithiasiques.*

Elle est très variable suivant les statistiques et l'on trouve des différences considérables :

Voici le pourcentage des différents auteurs :

Candler.....	0,9 (2 cas sur 315 de lithiasie).
Bachy (1932).....	2,3 (4 cas sur 145 de lithiasie).
Rolleston.....	4
Mayo.....	5
Riédel.....	} 8
Fawcett.....	
Rippmann.....	
Czerny.....	} 10
Kümmel.....	
Cotte.....	506
Kehr.....	20
Sherril.....	} 14
Shröder.....	
Pettersen.....	20
Slade.....	30

Salmon estime que le pourcentage doit être de 5 p. 100. Nous nous rangeons avec quelques réserves à ce chiffre : beaucoup de vésicules sont laissées telles que, après laparatomie, sans avoir été ouvertes. Très souvent, il existe (les autopsies le démontrent) des calculs enchatonnés dans un diverticule ou enchâssés dans la paroi épaissie, œdémateuse, qui ont passé inaperçus.

Graham, qui a longuement étudié la question, estime que 8 à 9 p. 100 des vésicules lithiasiques deviennent cancéreuses : il fait nettement de la lithiasie — suivant son expression — une lésion précancéreuse.

Nous verrons au chapitre de l'anatomie pathologique com-

ment se fait cette dégénérescence, en passant par des stades intermédiaires.

4° *Facteurs secondaires.*

Certains auteurs anglais insistent sur le rôle de l'hérédité. Ils admettent son rôle indiscutable dans 15 p. 100 des cas environ. Pour nous, nous ne le croyons pas aussi manifeste.

Pour Smithies, ce rôle n'est que de 1 p. 100. Schnepfel le trouve insignifiant.

La syphilis, la tuberculose, ne jouent aucun rôle. Le traumatisme a été invoqué dans un cas (Thein, 1911).

D. — CANCER EN DEHORS DE LA LITHIASÉ.

Dans l'infime minorité des cas, le néoplasme s'est développé sans que l'on puisse invoquer une origine lithiasique après contrôle anatomique.

A cet égard, Dévé rapporta, en 1914, un cas de néoplasme vésiculaire intéressant :

A l'autopsie d'une femme de 69 ans, morte d'un volumineux cancer nodulaire du foie secondaire à un cancer latent de la vésicule, celle-ci ne contenait aucun calcul. Par contre, au niveau du fond de la vésicule, la paroi présentait plusieurs diverticules de Lushka, et c'est dans la région correspondante que le néoplasme avait pris naissance.

Dévé admet qu'au niveau de quelques-uns de ces diverticules muqueux, s'est produite une inclusion épithéliale, point de départ d'une prolifération métatypique. Selon lui, on aurait affaire en ce cas à un processus semblable à celui qui s'observe fréquemment dans le cancer de l'appendice, presque toujours consécutif à des lésions d'appendicite chronique ayant isolé certains des culs-de-sac glandulaires.

En conclusion :

De l'ensemble des cas observés, on peut dire que le développement d'un cancer de la vésicule suppose la préexistence de la lithiasé quasi constante. Supprimer celle-ci à un stade

où son potentiel de transformation maligne est évident, c'est supprimer le cancer de la vésicule à coup sûr, ainsi que nous le verrons au traitement.

Actuellement, on tend de plus en plus à admettre que l'irritation permanente de la paroi par le calcul se traduit par une inflammation point de départ de l'hyperplasie, stade souvent intermédiaire et transitoire pouvant aboutir à la tumeur bénigne ou au néoplasme confirmé.

Ces tumeurs bénignes de la vésicule sont bien connues depuis les publications de Ringel, Savy et Bonnet. Abell, en 1922, les a étudiées de façon complète. Leur fréquence mérite d'être mise en relief. Dominici avait déjà insisté sur ce point en 1911.

En 1914, Irwin et Mac-Carthy, sur 2.168 vésicules examinées, trouvent 85 tumeurs bénignes.

Savy et Bonnet en rassemblent 20 observations en 1913.

Mayo, en 1915, trouve 107 vésicules adénomateuses sur 2.538 vésicules extirpées.

Abell, de 1913 à 1922, rassemble 8 cas (5 adénomes, 3 papilomes) sur 288 cholécystectomies.

Le même auteur fait remarquer que sur ces 8 cas, 7 se sont manifestés sur des vésicules lithiasiques. Elles surviennent à peu près au même âge que la tumeur maligne dont elles revêtent parfois l'aspect macroscopique; elles dégénèrent environ 20 fois sur 100 d'après lui.

Ainsi, de toutes les complications qui menacent le lithiasique, la dégénérescence néoplasique s'avère la plus redoutable, non seulement par l'inefficacité des armes qu'on lui oppose au stade de tumeur maligne évoluée (notion classique), mais encore par sa fréquence (notion moins connue). La conclusion s'impose d'elle-même.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

I

Le point de départ des tentatives de production d'un cancer expérimental doit être attribué aux publications de Cornil et Carnot en 1897.

Mais, le premier auteur qui a inclus dans la vésicule des corps étrangers, facteurs d'une irritation chronique supposée à l'origine de la dégénérescence cancéreuse, est le Japonais Yoshiaki Kazama. Il s'adressa successivement au chien, au lapin et au cobaye. La vésicule du cobaye lui parut être un organe électif.

Les différents agents introduits dans la vésicule avaient pour but de produire une irritation simplement mécanique (cailloux — muqueuse vésiculaire), ou d'agir en outre par réaction chimique (goudron). A quatre reprises, Kazama réussit à provoquer la formation de tumeurs donnant des métastases à l'intestin, au foie, à la paroi thoracique (ses expériences portant sur 30 animaux).

Les expériences les plus complètes sont celles d'Archibald Leitch.

II

Leitch a choisi le cobaye, le lapin étant trop gros, la souris trop petite et le rat n'ayant point de vésicule; cependant,

ce choix peut sembler audacieux, le cobaye n'étant presque jamais atteint de cancer spontané et se montrant réfractaire à l'inoculation de tumeurs malignes.

Technique opératoire. — Elle est très simple : après incision des téguments parallèles aux dernières côtes on découvre aisément la vésicule à parois minces, demi-transparentes; la maintenant par 2 pincès fines, on l'incise; on introduit le corps étranger et l'on fait une suture continue avec un catgut très fin.

Chez 25 cobayes, Leitch a ainsi inclus un ou deux calculs de dimensions lenticulaires : ces calculs avaient été enlevés quatre ans plus tôt chez un lithiasique; conservés à sec, ils n'ont pas été stérilisés. Chez 5 autres cobayes, il a introduit de petites pierres lisses, stérilisées; enfin, chez 5 autres, des pilules de goudron.

Sur les 35 animaux opérés, 2 sont morts rapidement d'hémorragie; 17 sont morts dans un délai de quinze jours à un an; 15 sont vivants après quinze mois.

Les 17 cobayes qui sont morts ont présenté des lésions différentes suivant que leur survie a été courte, inférieure à quatre mois, ou au contraire prolongée.

Voici un cas de mort précoce :

CAS XVIII. — Insertion d'un calcul biliaire le 11 janvier; mort un mois après.

La vésicule est contractée et ses parois épaissies (2 millimètres ou davantage). L'épithélium superficiel et les glandes sont détruits; le tissu conjonctif intertubulaire dénudé constitue le bord de la cavité; la paroi épaissie contient dans ses parties profondes, des tubes glandulaires d'aspect irrégulier.

Ainsi, chez les animaux morts précocement, on constate la destruction de l'épithélium de revêtement, survie d'une régénération qui commence dans les parties profondes. Dans une autre observation, on observe que l'activité de cet épithélium tubulaire et du stroma conjonctif devient de plus en plus marquée.

Le traumatisme constant exercé par le corps étranger entraîne une destruction incessante de l'épithélium superficiel et une prolifération incessante de l'épithélium glandulaire.

Le plus souvent, cette activité épithéliale progresse; les tubes s'accroissent dans la profondeur et de façon désordonnée; aussi chez les cobayes, morts tardivement, observe-t-on des lésions du type cancéreux.

En voici deux exemples :

CAS XIII. — Insertion d'un calcul le 9 janvier 1923; incision exploratrice le 9 janvier 1924, au cours de laquelle, en dissociant les adhérences, la vésicule paraît petite, non épaissie et translucide; le calcul est bien palpable.

Une anse intestinale ayant été déchirée, l'animal meurt de péritonite le 18 janvier.

Une coupe faite à travers le foie et la vésicule adhérente montre que la plus grande partie de la vésicule a gardé un aspect normal, mais que la zone adhérente au foie est irrégulièrement épaissie. Cette masse pousse dans le foie une sorte de prolongement d'aspect hémorragique, tandis qu'un gros bourgeon mou fait saillie dans la cavité et la remplit presque entièrement, sauf la partie occupée par le calcul.

A l'examen microscopique : Cette masse est composée d'un stroma très riche en cellules, dans lequel sont enfermés des tubes irréguliers, rétrécis; en d'autres parties, les tubes sont larges et irréguliers, et revêtus de plusieurs couches de cellules hautes, cylindriques.

CAS XXX. — Inclusion d'une petite pierre le 19 janvier 1923; incision exploratrice le 25 janvier 1924. On découvre des adhérences serrées autour de la vésicule; il se produit une hémorragie abondante qui entraîne la mort.

A l'autopsie. intestin et épiploon sont fortement adhérents à la paroi abdominale. La vésicule est transformée en une masse dure qui ne contient qu'une petite cavité où est la pierre; la paroi est formée d'un tissu blanchâtre avec des zones hémorragiques; en quelques points, elle est fort épaisse (1 centimètre).

Au microscope, la paroi de la vésicule biliaire est revêtue d'un épithélium tubulaire qui a proliféré très abondamment et irrégulièrement vers la profondeur, dans le tissu conjonctif dense. On retrouve par places des îlots de tissu hépatique. En certains points, l'épithélium bordant la cavité vésiculaire est du type pavimenteux. L'épiploon adhérent est infiltré de cellules cancéreuses.

Les autres observations de morts tardives rapportent toutes l'existence d'une tumeur vésiculaire, envahissant le foie ou le plastron sterno-costal, et des aspects d'adéno-carcinome avec prolifération très importante de l'épithélium tubulaire. Leitch estime qu'il y a des lésions cancéreuses chez 8 de ces cobayes dont il a fait l'autopsie.

Il est fort difficile d'apprécier cette prolifération; ainsi que le fait remarquer Rouillard : « d'une part, la couche musculaire ne forme pas dans la vésicule normale un revêtement continu, et dans ces expériences, les fibres musculaires sont en général détruites entièrement, de sorte qu'on ne peut déterminer exactement quand il y a vraiment hétérotopie, et quand la croissance irrégulière des tubes épithéliaux cesse d'être une simple hyperplasie pour réaliser une néoplasie maligne. »

Par contre, l'envahissement des tissus voisins est un argument de grande valeur; un des caractères primordiaux de ces tumeurs est l'atteinte du foie par continuité et non par métastase.

Parfois la tumeur hépatique ou vésiculaire envahit le diaphragme, les muscles de l'abdomen ou de tous les côtés sans que l'on puisse mettre en évidence au niveau de ces nodules secondaires la présence de cellules malignes; peut-être ceci est-il dû à leur faible vascularisation.

La transformation observée deux fois de l'épithélium cylindrique ou pavimenteux est à retenir, ce dernier se défendant mieux contre les irritations mécaniques. Cette transformation s'observe fréquemment chez l'homme dans les vieilles vésicules lithiasiques et les carcinomes vésiculaires.

Enfin l'absence de métastase à distance est corroborée par l'évolution clinique chez l'homme.

Si nous comparons les constatations faites chez l'homme et les résultats expérimentaux, nous trouverons un certain nombre de points communs :

a) Cornil et Ranvier ont mis en évidence l'aspect macroscopique de la vésicule cancéreuse humaine perdue au sein d'une volumineuse masse néoplasique propagée dans le foie, ou ne lui adhérent, au contraire, qu'au niveau de la zone adjacente.

Et cet aspect se retrouve dans le protocole des observations de Leitch.

b) Histologiquement, nous le verrons plus loin pénétrer ensuite sur les premières productions adénomateuses précancéreuses, dégénérant par la suite en néoplasmes vrais à structure typique, métatypique ou atypique.

Dans les observations mentionnées ci-dessus, on note d'abord une irritation épithéliale, la formation d'adénomes, enfin la cancérisation secondaire.

Les tumeurs provoquées par Leitch sont très voisines des tumeurs métatypiques de Ménétrier et s'apparentent à une observation de cet auteur dans son livre sur le cancer.

Malgré leur indiscutable intérêt, les conclusions de Leitch ne sont pas sans être justiciables de critiques. Insuffisance des descriptions histologiques, des reproductions photographiques; absence d'amaigrissement chez les animaux sacrifiés tardivement; pas de mention des ganglions, absence de certains caractères histologiques des tumeurs cancéreuses (volume des noyaux et colorabilité).

Creighton doute qu'il s'agisse de cancer. Pour cet auteur, il s'agit de tubes épithéliaux développés dans les interstices d'un tissu atteint de réaction inflammatoire chronique; il rapproche ces cas de deux observations de tumeurs pulmonaires spontanées observées par Sternberg chez des cobayes, et considérées par lui comme des « adénomes destructeurs ».

III

Lazarus Barlow, en 1912, introduit un facteur nouveau dans la pathogénie des cancers de la vésicule. Cet auteur, ayant constaté que des calculs provenant d'une vésicule cancéreuse étaient radio-actifs, incrimina cette radio-activité dans la production du néoplasme.

Reprenant les expériences de Barlow, Delbet et Godard entreprirent de vérifier les conceptions de Barlow.

L'examen de calculs provenant d'une vésicule cancéreuse ne permit pas d'y déceler une radio-activité quelconque. Poussant plus loin leurs investigations, les auteurs parisiens essayèrent de mettre en évidence des facteurs jusque-là indéterminés, source d'un pouvoir cancérigène particulier.

Chez une première série de cobayes (6), on pratiqua l'injection de calculs de vésicule cancéreuse humaine. Chez une seconde série de 10 animaux, on introduisit des calculs de vésicule lithiasique humaine banale. Les animaux furent sacrifiés environ un an après.

Chez les cobayes de l'une et l'autre série, il n'y a jamais eu de tumeurs s'accompagnant de métastases. Mais les aspects histologiques de certaines vésicules rappellent le cancer.

Les lésions histologiques produites par l'inclusion des calculs biliaires d'origine humaine sont toujours considérables.

On observe :

a) D'abord des lésions irritatives simples sans caractère nettement inflammatoire. La muqueuse pousse des villosités, des franges exubérantes, irrégulières (aspect d'une trompe). On note la formation de petites cavités kystiques isolées de la cavité principale et probablement développées aux dépens des diverticules normaux chez le cobaye. Ce sont là, pour Delbet et ses élèves, « des lésions précancéreuses, mais sûrement pas cancéreuses ».

b) Dans d'autres cas, les lésions sont plus accusées. On note la formation de cavités kystiques de toutes dimensions circonscrites par des cellules épithéliales très nettes, à noyaux pauvres en chromatine. Beaucoup de ces cellules sécrètent de la mucine en abondance, qui se présente au microscope sous forme de grains très fins.

Parfois, ces cellules ont tendance à se décoller du tissu conjonctif et perdent leur adhérence. « Dans le sein, écrit Delbet, ce caractère est un bon signe de cancérisation. »

Souvent, la lésion déborde la vésicule. Elle envahit le foie et l'on trouve à ce niveau une zone scléreuse contenant des formations épithéliales diverses. Dans l'observation 3.613-4, l'animal garda le calcul dix-neuf mois, l'examen histologique montre deux ordres de lésions épithéliales : très irritatives dans l'un, très destructives dans l'autre. Certains points de la coupe rappellent l'aspect d'un épithélioma colloïde d'origine intestinale.

L'interprétation de ces faits doit être envisagée à deux points de vue :

a) *A-t-on produit des cancers de la vésicule ?*

Delbet et ses élèves n'ont pas constaté de métastases et n'ont pas fait de tentatives de greffe. La preuve biologique de la nature cancéreuse des lésions n'existe pas.

Au point de vue histologique, dans le cas 3.520, la perte d'adhérence et de cohérence des calculs plaide en faveur du cancer.

Dans le cas 3.613, ces boyaux de cellules sécrétant un mucus qui passe dans le tissu conjonctif constituent un ensemble qui n'a été observé que dans les cancers (Delbet).

Delbet s'en tient à l'opinion formulée par Letulle, qui examina les préparations : « Si un chirurgien envoyait une pièce de ce genre à des histologistes, tous donneraient sans hésiter le conseil formel de traiter la lésion comme un cancer. »

b) *Les calculs provenant d'une vésicule humaine cancéreuse ont-ils eu une action particulière ?*

Delbet conclut négativement.

Salmon, dans le laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, a repris ces expériences; la mort prématurée des cobayes ne lui a *pas permis d'en tirer des déductions*.

De tout ceci, il ressort que l'on n'a pu obtenir, de façon indiscutable, des tumeurs présentant les caractères biologiques et histologiques d'une lésion cancéreuse. Le problème ainsi envisagé dans le domaine expérimental demande de nouvelles investigations, des recherches longuement et patiemment poursuivies.

Cependant, dès maintenant, les travaux que nous venons de relater démontrent nettement l'action d'un processus tantôt irritatif, tantôt destructif, déterminant un état inflammatoire chronique, constituant, suivant la terminologie devenue classique de Ménétrier, « un état précancéreux ».

De nouveaux travaux sont en cours, en Allemagne en particulier, Genkin et Dmitruk ont publié, au début de 1932, un article sur cette question, que nous n'avons pu, malheureusement, nous procurer.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — Caractères macroscopiques.

La morphologie du cancer de la vésicule est excessivement variable, et ceci, à notre avis, est en partie conditionné par l'existence de la lithiasie qui a profondément modifié l'aspect de la vésicule.

Le plus souvent, la vésicule constitue une masse piriforme, dont la grosseur peut aller jusqu'à celle d'une tête d'enfant. Dans les cas habituels, elle ne dépasse cependant pas le volume d'une orange. Exceptionnellement, le cholécyste, diminué de volume, se présente sous une forme scléro-atrophique dont la confusion avec la forme similaire lithiasique est inévitable. On conçoit l'utilité de la connaissance de ces formes peu citées dans la littérature.

SIÈGE.

Le néoplasme a deux sièges d'élection :

a) le fond de la vésicule, c'est là qu'habituellement va prendre naissance la tumeur. Dans les différentes statistiques que nous avons consultées, le fond vient en premier. Nous citerons simplement la statistique de Fütterer (les autres s'en rapprochent sensiblement).

Fütterer trouve, sur 45 cancers :

- 17 cancers du fond;
- 13 cancers du col;
- 8 de la paroi antérieure;
- 7 de la paroi postérieure.

b) le col donne à peu près aussi fréquemment naissance à la tumeur.

Quant aux néoplasmes des faces ou des parois, ils sont moins signalés.

Nous verrons, par la suite, que l'on peut, dans une certaine mesure, opposer l'évolution anatomique et clinique des cancers du fond (à retentissement hépatique) à celle des cancers du col (à retentissement ganglionnaire).

ASPECTS DU TISSU TUMORAL.

Nous étudierons successivement :

- 1° les parois;
- 2° le contenu.

1° *Les parois.*

Elles doivent être envisagées pour chacune des variétés de tumeurs :

a) TUMEURS QUI N'ALTÈRENT PAS LA PAROI. — Soit qu'il s'agisse de néoplasmes au début (cas rares), soit que l'on se trouve en présence d'un cancer encéphaloïde intracavitaire, les parois de la vésicule sont indemnes.

En général, on enlève une vésicule que l'on croit hydro-pique ou calculeuse, et, à l'ouverture, on trouve de préférence vers le fond de celle-ci, une masse friable, plus ou moins volumineuse, se présentant le plus souvent comme un chou-fleur, de consistance mollassse et excessivement fragile. Tantôt sessile, avec une base d'implantation légèrement indurée, tantôt pédiculée et formant ainsi comme un corps libre flottant dans la cavité, ces tumeurs (qui rappellent beaucoup morphologiquement les tumeurs villeuses du rectum) ont une évolution assez rapide qui se caractérise :

- a. par la tendance à saigner et à s'ulcérer;
- β. par l'existence quasi-constante de greffes à point de départ tumoral, d'où extension rapide.

Par certains côtés de leur aspect, ces tumeurs encéphaloïdes ont pu être confondues avec des formations polypeuses fréquentes dans la lithiasé (un cas de Chiray opéré par Lardennois). Le traitement étant le même, et le polype pouvant aisément dégénérer, nous ne signalons le fait qu'au simple point de vue didactique.

Quand le cancer est au début de son évolution, il peut passer inaperçu, aucune altération pariétale ne frappant le chirurgien. Tel le cas suivant de Villaret et Salmon que nous croyons intéressant de signaler :

Mme X..., 65 ans, est hospitalisée à Necker pour ictère très accusé remontant à trois mois, apparu à la suite de douleurs abdominales intenses généralisées.

L'examen montre les signes nets d'un ictère par rétention avec syndrome d'hypertension portale; le foie est normal, la vésicule augmentée de volume, non douloureuse.

La malade a été opérée huit ans auparavant d'un cancer en virole du côlon gauche.

Dix jours après l'admission, la malade meurt dans un état avancé de cachexie.

A l'autopsie, on ne trouve rien au point de vue récidive intestinale, rien de suspect sur le foie.

La vésicule est volumineuse, rénitente, à parois souples; la région du col est un peu indurée.

La vésicule ouverte contient 6 calculs, englobés dans une masse d'aspect gélatiniforme, occupant toute la cavité, facile à détacher des parois.

L'examen histologique portant sur la région indurée du col montre la présence de tubes sectionnés sous des incidences diverses, avec des cavités spacieuses irrégulières, tapissées par un épithélium cylindrique ou cubique, à une seule rangée de cellules. Au centre de ces cavités, on distingue une masse colloïde renfermant des débris de cellules desquamées : en somme, les lésions nettes de l'épithélioma colloïde.

b) TUMEURS QUI ALTÈRENT LA PAROI. — Ce sont de beaucoup les plus habituelles.

α. Le cancer à forme de squirrhe bouleverse absolument l'architecture pariétale. Les parois vésiculaires sont infiltrées, dures et rétractées. On trouve une masse indissociable englobant la vésicule à la façon d'une gangue d'épaisseur considérable. Dans une de nos observations la tumeur englobait en une masse unique la vésicule, que l'on reconnut avec d'extrêmes difficultés, la partie droite du côlon transverse et le côlon ascendant, une anse grêle, et commençait à lécher la paroi duodénale. Un cas analogue figure dans le mémoire de Durand-Fardel.

Le tissu, extrêmement dense, forme une coque très homogène, de consistance partout uniforme (consistance ligneuse) et que le bistouri entame très difficilement.

De pareilles tumeurs ont une évolution longue; par contre, elles présentent le maximum de dangers et de difficultés quant à l'exérèse. La tendance expansive, l'absence de plans de clivage entre les différents organes annexés par le squirrhe en rendent l'extirpation quasi impossible.

β. Le cancer colloïde nous a paru le plus fréquent. La tumeur infiltre peu à peu toute la paroi et la transforme en une sorte de tissu spongieux, gélatiniforme, qui laisse suinter à la pression un liquide louche. La vésicule, souvent de la grosseur d'une poire, présente une teinte brun jaunâtre et tend à se laisser distendre progressivement par la tumeur et le suc qui en émane.

γ. Les sarcomes : Bien que rares nous devons de les mentionner; l'infiltration sarcomateuse se traduit par un épaissement considérable de la paroi. Très vasculaires, les vésicules sarcomateuses présentent souvent des altérations de coloration traduisant des nécroses, des hémorragies parcellaires. Par la suite, on peut observer des formes suppurées, réalisant l'empyème cancéreux de la vésicule.

Enfin, dans certaines néoplasies, on ne peut distinguer les parois, qui sont confondues dans une masse commune au foie et à la vésicule : ce sont les cancers « en noix de coco » de Hanot et Gilbert, pris souvent pour des cancers du foie primitifs ayant envahi par la suite la vésicule.

2° *Le contenu.*

Parfois inexistante ou réduite à une simple lumière que l'on discerne à peine, la cavité de la vésicule est le plus souvent augmentée de volume.

L'intérieur de la cavité peut être occupé :

Soit par la tumeur dans sa totalité, qui forme une masse énorme, végétante, d'aspect hémorragique;

Soit par une bile noire, épaissie, visqueuse (bile de stase);

Soit par un liquide faible en couleur, véritable suc de cancer.

Il est excessivement fréquent, nous l'avons vu, d'y trouver des calculs (de 60 à 80 p. 100 des cas). Salmon cite la présence de ces calculs 11 fois sur 13 observations. Calculs variables en nombre; il est fréquent d'en trouver un enchatonné dans la paroi, au contact de l'ulcération cancéreuse.

Signalons encore avec Salmon que parfois la vésicule présente une muqueuse typique de vésicule-fraise (*Strawberry*) ou un polype que l'examen histologique montre en voie de prolifération épithéliale.

En somme, le cancer de la vésicule :

- a) épaissit considérablement les parois;
- b) occupe l'intérieur de la cavité vésiculaire et gêne l'excrétion de la bile (d'où rétention et infection).

Ce qui se traduit par l'exclusion de la vésicule de façon habituelle quant à la cholécystographie.

Nous croyons de quelque intérêt de signaler la classification de quelques auteurs en ce qui concerne les caractères macroscopiques de ces tumeurs.

Ewing distingue :

a) les formes villeuses ou papillomateuses engendrant des tumeurs volumineuses, de consistance solide, avec oblitération secondaire de la vésicule, avec envahissement rapide des voies biliaires;

b) les formes colloïdes (gélatineuses) infiltrant la paroi et donnant des métastases rapides au niveau du foie;

c) enfin des formes diffuses, infiltrantes.

Pour Kaufmann, contrairement à l'estomac, la vésicule fournit surtout des cancers colloïdes prenant naissance dans la sous-muqueuse (1^{re} variété) ou la muqueuse (2^e variété).

Pour Rolleston, les formes squirrheuses sont les plus habituelles. La vésicule est dure, ratatinée, l'extension au foie et au péritoine est rapide.

Magoun et Renshaw, étudiant les cas observés de 1907 à 1921 à la Clinique Mayo, sur 84 cancers, trouvent :

- 82 carcinomes;
- 1 épithélioma à globes cornés;
- 1 lymphosarcome.

Judd et Gray (1932), sur 165 cas, trouvent :

- 140 carcinomes (dont 2 colloïdes);
- 15 adéno-carcinomes;
- 5 épithéliomas papillaires;
- 4 épithéliomas à cellules épidermiques (*squamous-cell*).

II. — Caractères histologiques.

Nous distinguerons, d'après la constitution histologique :

- A. Les sarcomes;
- B. Les épithéliomas :
 - 1° Les épithéliomas typiques (formes cylindriques);
 - 2° Les épithéliomas atypiques (à cellules polymorphes);
 - 3° Les cancers hétéromorphes ou métatypiques;
- C. Les proliférations de la vésicule qui font le lit du cancer : états précancéreux de Ménétrier.

A. — LES SARCOMES.

Tumeurs extrêmement rares, on ne peut guère en citer plus de 25 observations.

Histologiquement, ils se présentent le plus souvent sous

la forme fuso-cellulaire; parfois, ils s'intriquent à des tumeurs épithéliomateuses réalisant un type hybride dont on ne connaît que deux observations.

1° *Le sarcome fuso-cellulaire* présente les caractères généraux de ces tumeurs. Nous n'insisterons que sur leur caractère polymorphe et la présence signalée par plusieurs auteurs de cellules géantes.

Dans un cas de Bayer, le sarcome fuso-cellulaire présentait des zones myxoïdes et des îlots cartilagineux.

2° *Les formes mixtes* constituent des exceptions rarissimes. Nous n'en connaissons que deux cas (l'un de Landsteiner, l'autre de Kleinknecht) réalisant l'intrication d'un sarcome fuso-cellulaire et d'un épithélioma malpighien.

Dans ces deux cas, l'examen histologique montra :

a) des zones où prédominent des cellules allongées à noyaux fusiformes, disposées en faisceaux, avec mitoses nombreuses et présence de cellules monstrueuses, véritables plasmodes à noyaux multiples, hyperchromatiques;

b) au sein de ces masses sarcomateuses et disséminées sous forme de nids cellulaires, des cellules épithéliomateuses, tantôt typiques, tantôt atypiques.

Dans le cas de Kleinknecht, les deux variétés cellulaires épithéliomateuse et sarcomateuse conservaient leurs caractères distinctifs, même lorsqu'elles se trouvaient intimement mêlées. Il s'agissait donc très vraisemblablement de deux tumeurs ayant évolué isolément.

B. — LES ÉPITHÉLIOMAS.

Pratiquement, ils constituent l'ensemble des cancers de la vésicule.

1° *Forme typique.*

C'est l'épithélioma cylindrique, dont les caractères sont ceux des cellules des voies biliaires (épithéliomas biliaires fondamentaux de Masson).

L'épithélioma se rapproche beaucoup par sa morphologie de l'épithélium biliaire normal et de celui des adénomes.

Cet épithélioma, de beaucoup le plus important pour Ménétrier et pour Masson, pour Ziegler, pour Mac Callum, est du type glandulaire; les tubes sont étroits, à section arrondie, parfois à tendance villose (Salmon, Ewing).

Nous avons dit la similitude de l'épithélium avec l'épithélium de la vésicule normale; les cellules qui tapissent les tubes sont, en effet, très voisines d'aspect des cellules normales. Cylindriques, elles sont régulièrement disposées en une seule couche.

Suivant les affinités tinctoriales, on peut, avec Masson, distinguer :

a) Les *épithéliomas à cellules cylindriques sombres*. — Pour Masson, ce sont les plus fréquents; les tubes étroits, kystiques, sont revêtus d'une seule couche de hautes cellules cylindriques, dont le cytoplasma se laisse colorer par les colorants acides. Les éléments cellulaires sécrètent un mucus, qui va se déposer, à la façon de ce qui se passe dans l'épithélium biliaire normal, dans la région apicale du cytoplasme.

Lorsque la sécrétion de mucus est très active, il se constitue de vastes cavités (épithélioma colloïde). Parfois, au contraire, la sécrétion est à peine indiquée. Enfin, dans des cas très rares, l'épithélioma se caractérise par son existence limitée à quelques groupes cellulaires.

b) Les *épithéliomas à cellules claires*. — Les tubes, ici, sont revêtus par des cellules cylindriques larges, cubiques, à cytoplasme peu colorable.

La sécrétion de mucus est peu abondante et les cellules, dans leur ensemble, ont la morphologie des éléments glandulaires qui entourent les diverticules de Lushka.

c) Enfin, les deux formes peuvent s'intriquer.

2° *Forme atypique.*

Décrite par Ménétrier, elle est exceptionnelle. Il s'agit d'épithéliomas atypiques :

a) Par la structure cellulaire : les cellules sont polymor-

phes, avec des atypies nucléo-protoplasmiques portant surtout sur le chondriome. Les éléments en sont le plus souvent indifférenciés;

b) Par l'ordonnance des cellules qui constituent des tubes, des boyaux, des alvéoles, des cordons anastomosés. Pour Ewing, les éléments cellulaires néoplasiques constitueraient parfois une véritable infiltration diffuse.

Dans des cas exceptionnels, les épithéliomas de la vésicule, en vertu de son origine embryologique, prennent le type lieberkühnien (Chiray).

3° *Forme mélatypique*

(*Epithéliomas biliaires métaplasiques de Masson*).

Ces épithéliomas, d'un type bien spécial, sont actuellement assez bien connus, grâce aux travaux de Deetz, de Lubarsch, de Oberling. Il s'agit de néoplasies transformant l'épithélioma cylindrique de la vésicule en un épithélium pavimenteux stratifié et réalisant ainsi des types variables de cancers hétéromorphes.

Oberling, dans un article très fouillé, a fait un remarquable exposé de ces faits bien particuliers, réalisant des métaplasies indiscutables. Cet auteur apporte deux observations personnelles de cancer vésiculaire dont voici un bref résumé :

I. — Mme W... (service du Prof. Stolz). Depuis un an, douleurs hépatiques vives; amaigrissement; tumeur dure et très douloureuse faisant corps avec le lobe droit du foie.

A l'opération : Tumeur de la vésicule de la grosseur d'un œuf de poule. Laparotomie simple.

Examen histologique (autopsie) :

Faible grossissement. — Complexe de boyaux épithéliaux orientés et anastomosés dans tous les sens. Très irrégulièrement calibrés, ces boyaux contiennent, au centre de renflements vaguement sphériques, des blocs acidophiles formés de cellules aplaties, incurvées, imbriquées à la façon des écailles d'un bulbe d'oignon.

Entre ces boyaux, on trouve un tissu conjonctif compact, adulte. En somme, le diagnostic d'épithélioma pavimenteux stratifié à globes cornés s'impose au premier coup d'œil.

Fort grossissement. — Les cellules néoplasiques sont de dimensions assez irrégulières. A la périphérie des travées, elles sont séparées par une mince membrane finement plissée ou à striation peu apparente.

Parmi les cellules qui s'ordonnent en globes cornés, certaines se chargent de granulations de kératohyaline, mais ce phénomène est inconstant et la kératinisation qui lui fait suite n'est pas accompagnée de disparition de noyaux.

Cà et là, on observe des perles cornées monocellulaires. En résumé, les travées épithéliales appartiennent à un type spino-cellulaire imparfait. Leur involution cornée est aussi imparfaite, intermédiaire entre la parakératose et la kératinisation vraie.

II. — Femme de 58 ans. Depuis plusieurs années, crises de coliques hépatiques avec ictère. Une dernière crise, durant depuis dix jours, amène la malade dans le service.

Teint ictérique prononcé : léger amaigrissement.

A l'opération : Vésicule augmentée de volume, adhérente au côlon transverse.

A l'incision de la vésicule : bile pâle et trois calculs.

A l'embouchure du cystique, ulcération très étendue de la muqueuse. La paroi, à ce niveau, est épaisse, dure, infiltrée jusque vers le fond de la vésicule.

Examen microscopique. — Vessie infiltrée de masses tumorales, qui, dans l'ensemble, présentent l'aspect typique d'un épithélioma à globes cornés.

Au fort grossissement, les cellules périphériques apparaissent avec une forme cylindrique à gros noyau central et à protoplasma basophile. Mitoses peu fréquentes.

Les cellules centrales sont polyédriques, montrant par places une magnifique striation intercellulaire et subissant les phases de kératinisation et de parakératose qu'on a l'habitude de voir dans les cancers cutanés. Enfin, on voit cette même disposition carac-

téristique des éléments centraux, qui sont tassés, aplatis et orientés en couches concentriques autour des perles de substance cornée.

Ça et là, agglomération de plusieurs lobes.

Dans ces deux cas typiques, il s'agit d'épithéliomas pavimenteux stratifiés à globes cornés, qui, par leur localisation dans des régions où l'on ne trouve que de l'épithélium cylindrique, méritent le nom de cancers hétéromorphes.

La grande majorité de ces faits, qui intéressent au premier chef la pathologie générale, est fournie par les épithéliomas à globes cornés de la vésicule. En 1921, Oberling avait recueilli 29 observations de ces tumeurs, provenant d'auteurs de tous pays (Mulot, Futterer, Weber, Firket, Landsteiner, Herxheimer, Speese, Quante, Warner, Beck, Ohloff, Pollack, et surtout Deetz (4 cas) et Lubarsch (5 cas), etc.

Ces épithéliomas à globes cornés, étudiés par les auteurs précités, peuvent être différenciés en deux variétés :

a) La première variété est formée par les cas où la tumeur est de type pur, la muqueuse environnante normale ou transformée en épithélium pavimenteux stratifié (Weber, Ohloff, Landsteiner, Deetz...).

Un cas de Firket est à retenir : toute la muqueuse était transformée en épithélium pavimenteux stratifié et la vésicule « entièrement remplie par des masses solides, granuleuses, d'un blanc grisâtre, rappelant le contenu de certains athéromes ».

Il semble que dans certains cas, la métaplasie a précédé l'évolution cancéreuse : la muqueuse étant transformée en épithélium pavimenteux stratifié, le néoplasme s'est développé sur cet épithélium et a pris les caractères typiques des tumeurs issues des épithéliums de revêtement épidermique.

b) Dans la seconde catégorie, la tumeur présente par places le type pavimenteux stratifié, et, à d'autres endroits, des formations du type cylindrique endodermique (type mixte ou adéno-cancroïde de certains auteurs).

Mönckeberg, Deetz, Bevan, ont signalé plusieurs cas de ces formes mixtes, pour lesquels on a proposé plusieurs explications : développement simultané de deux tumeurs primaires de structure différente ayant fusionné par la suite, — en particulier, inclusion multitissulaire embryonnaire — (qui semble impossible), persistance de cellules embryonnaires, qui, en se différenciant, produisent les deux formes épithéliales (Herxheimer) ou, plus simplement, processus métaplasiques d'Oberling, ayant déterminé une transformation dans le sens épidermoïde au niveau des cellules tumorales mêmes (Masson).

Ces quelques données rapides laissent entrevoir les conséquences multiples des hypothèses que nous avons exposées.

Les cancers hétéromorphes, dont la fréquence au niveau de la vésicule est remarquable (23 p. 100 des cancers de la vésicule) mettent en évidence le rôle des modifications inflammatoires de l'épithélium vésiculaire. Nous savons que, dans les cholécystites chroniques lithiasiques, la transformation malpighienne de l'épithélium n'est pas exceptionnelle (Lubarsch). Sous l'influence du facteur irritatif altérant ses caractères morphologiques et chimiques, la cellule reprend les qualités des cellules embryonnaires et devient capable de fournir des éléments morphologiques variables et par là, débordant le cadre de notre sujet, nous touchons aux confins de la genèse du cancer.

C. — LES ÉTATS PRÉCANCÉREUX.

Nous avons vu, au chapitre *Etiologie*, combien fréquentes, à mesure que la cholécystectomie gagne du terrain, deviennent les tumeurs dites bénignes de la vésicule. Si l'on veut bien admettre que la transformation d'une vésicule lithiasique en vésicule épithéliomateuse suppose des états intermédiaires, on concevra aisément le rôle de ces proliférations et hyperplasies de la muqueuse, liées à une irritation permanente. De la tumeur bénigne à la tumeur maligne, il n'y

a qu'un pas. Faucher l'exprimait clairement, qui écrivait, il y a une quinzaine d'années : « Il est vraisemblable que si l'on examinait systématiquement toutes les vésicules calculeuses enlevées, un certain nombre d'entre elles montreraient du cancer au début. » Dans la pratique médicale française de 1924, Papin insistait de la façon suivante : « L'histologie y décèle toujours d'importantes modifications des glandes de l'adénomatose, « graine de cancer », des diverticules intramuraux où des concrétions microscopiques demeurent. » Pour Lévy, pour Ménétrier, pour Abell, pour Graham, l'adénome est l'échelon, non pas qui sépare, comme le dit Fourestey, mais qui relie la lithiasé et le cancer.

Ces néoformations revêtent plusieurs aspects :

- a) épaississements partiels de la muqueuse;
- b) polype pédiculé;
- c) villosités rameuses, qui, dans leur forme la plus expansive, constituent des kystes papillifères;
- d) enfin, nodule kystique de la paroi.

Au point de vue histologique (cet examen seul importe pour déceler l'évolution néoplasique possible), on observe dans les formes non transformées la présence d'un axe conjonctivo-vasculaire au centre de la villosité recouvert d'une couche unique d'épithélium cylindrique avec hyperplasie glandulaire.

Peu à peu, l'épithélium de revêtement disparaît, l'hyperplasie glandulaire s'accuse, aboutissant à des formations adénomateuses.

La transformation maligne se précise par les caractères suivants :

1° Dans un premier stade, en certains points (presque toujours au contact des calculs), la muqueuse prend les caractéristiques de l'hyperplasie adénomateuse avec augmentation de volume des culs-de-sac glandulaires et ramifications secondaires des tubes. Mais la texture générale de l'organe est conservée.

2° A la phase ultérieure, on voit naître, de-ci de-là, mêlés aux tubes glandulaires néoformés, des amas cellulaires pleins, constitués par des cellules cylindriques à forme moins régulière, à protoplasma hyperchromatique.

Dans la couche musculaire sous-jacente, on trouve des lymphatiques dilatés, remplis de cellules épithéliales irrégulièrement disposées.

Ainsi, malgré les apparences presque constamment bénignes de ces hyperplasies, l'évolution cancéreuse se prouve par l'envahissement lymphatique. Cette évolution se fait aux dépens mêmes des glandes hyperplasiées par prolifération de leur épithélium, qui végète en perdant ses caractères de différenciation, s'infiltre dans le tissu conjonctif et envahit les voies sous-muqueuses et intramusculaires; elle paraît bien la continuation du même processus hyperplasique qui s'est traduit d'abord par les formations adénomateuses et qui a évolué ensuite vers la malignité sous l'action continue de la même cause toujours présente, l'irritation traumatique des calculs, sans être accompagnée des phénomènes inflammatoires dans le tissu conjonctif et glandulaire.

Ces lésions ressemblent tout à fait aux lésions obtenues expérimentalement et découvertes chez les cobayes morts ou sacrifiés précocement.

Signalons enfin qu'en 1910 Petit présenta à la Société pour l'étude du Cancer diverses pièces montrant chez le chien et le chat la transformation d'adénomes biliaires en cancer.

Dans son livre sur le *Cancer*, auquel nous renvoyons, Ménétrier relate l'observation d'une femme de 76 ans, lithiasique, dont la vésicule présentait toute la gamme des lésions, depuis l'hyperplasie glandulaire diffuse simple jusqu'aux stades évolués du cancer confirmé.

La pathologie vésiculaire a bénéficié largement des travaux récents; une notion nouvelle, qui nous paraît présenter quelque intérêt pour le sujet qui nous occupe, est celui des calculs vésiculaires intramuraux signalés par Aschoff.

On sait qu'il existe dans toute l'étendue des voies biliaires extrahépatiques, vésicule, cholédoque, canaux cystique et hépatique, des diverticules plus ou moins développés, mais toujours fermés à leur extrémité profonde, qui pénètrent à travers une éraillure de la tunique musculieuse et viennent s'épanouir par une dilatation terminale en pleine tunique adventitielle. C'est dans ces cryptes muqueux, décrits par Lushka et dénommés par Aschoff, en 1903, diverticules de Luschka (Luschka's Gänge), que se développent les calculs intramuraux.

L'anatomie pathologique des calculs vésiculaires intramuraux a fait l'objet d'un article documenté de Gosset, Duval, Moutier et Yvan Bertrand.

Peu importe pour nous leur signification et la valeur fonctionnelle : véritables glandes annexes pour certains (Soulié), pour d'autres simples diverticules de l'épithélium vésiculaire (théorie le plus généralement admise). Par contre, « leur rôle dans la lithiase interstitielle est manifeste ». « Les calculs intramuraux sont constamment entourés par un épithélium cylindro-cubique se continuant avec un canal plus rétréci en connexion avec la muqueuse. Le contact entre le calcul et l'épithélium tapissant le diverticule est généralement immédiat. Exceptionnellement, on trouve interposée entre la concrétion calculeuse et l'épithélium cylindrique une faible quantité de mucus. En cas de calculs purement cholestériniques, la réaction épithéliale est généralement vive, le revêtement cylindro-cubique disparaît pour faire place à une couche plasmodiale très irrégulière alternant par endroits avec des lambeaux d'épithélium cylindrique.

Il y a là une disposition qui nous apparaît éminemment favorable à la genèse d'une néoplasie épithéliale, pouvant aller de la simple lésion inflammatoire à la dégénérescence néoplasique. L'évolution clinique de ces lithiases est souvent insidieuse, à l'intervention la vésicule paraissant saine; on conçoit la portée pratique de ces notions, qui sera

sanctionnée par le traitement radical, « seul curateur des troubles nets ou vagues que causent les calculs intramuraux et prophylactique des grandes complications de la lithiase vésiculaire » (Gosset).

Burden, dans un article récent, attribue un rôle important à ces diverticules de Luschka, comme agent de tumeur bénigne ou de dégénérescence néoplasique.

En conclusion :

De l'ensemble des cas observés, on peut dire que le développement des cancers de la vésicule est lié à l'irritation permanente de l'épithélium biliaire par les calculs (calculo-cancers de Carnot). Cette irritation incessante produit d'abord un épaississement épithélial, puis une papillomatose bénigne, puis une prolifération néoplasique.

Pareille prolifération ne doit pas nous étonner, quand on connaît l'extraordinaire vitalité, exubérante des cellules biliaires. Carnot et Cornil, en 1897, dans leurs recherches sur les réparations et régénérations des canaux et des cavités, ont montré qu'après plaies, résections, retournements ou inclusions de la muqueuse biliaire, on assiste à de considérables proliférations arborescentes de l'épithélium qui témoignent de son activité cytopoiétique : même à distance, proliférant sur les tissus voisins, épiploon notamment, ces auteurs ont assisté à l'extension rapide de cet épithélium qui constitue des cryptes, des kystes, des végétations, celles-ci pénétrant même le long des fils de lin servant de sutures.

III. — Evolution anatomique.

Le cancer de la vésicule a une tendance à se propager aux organes voisins : deux modalités se rencontrent le plus souvent dans les observations que nous avons dépouillées, sur lesquelles nous voulons insister plus spécialement dans ce chapitre, car elles ont un corollaire thérapeutique :

- a) la propagation au foie;
- b) la propagation ganglionnaire.

A. — *Propagation au foie.*

En 1887, dans un article de la *Semaine médicale*, Lanceriaux soutenait que la généralisation hépatique rapide et massive était l'apanage des néoplasmes ayant pris naissance sur l'épithélium de revêtement de la vésicule. A sa suite, les auteurs se sont ralliés à cette hypothèse.

Cependant, à la lecture des documents colligés par Clermont, il nous est apparu que le siège de la tumeur devait entrer en ligne de compte.

L'épithélioma de la vésicule a deux sièges électifs : le fond et le col.

C'est surtout le cancer développé au niveau du fond, nous semble-t-il, qui, en général, s'accompagne de généralisation hépatique. Celle-ci, d'ailleurs, peut être rapide, massive, simulant un cancer primitif du foie; elle peut être lente, comme dans la plupart des cancers développés sur l'estomac ou l'intestin.

Au contraire, le cancer développé au niveau du col passe par deux phases : dans la première, il semble respecter l'intégrité du parenchyme hépatique. Cette phase, on le conçoit aisément, est particulièrement favorable à l'acte chirurgical curatif, puisqu'elle présente les conditions optima d'exérèse. Plus tard, à sa période ultime, le cancer du col, comme celui du fond, atteint le parenchyme, respecté jusque-là.

L'étude anatomique des lymphatiques de cette région paraît donner une explication satisfaisante de cette diversité d'évolution.

Des travaux très complets de Clermont, nous pouvons retenir les points suivants :

a) Les lymphatiques du fond et du corps de la vésicule sont unis sur leur trajet par de grosses anastomoses avec les lymphatiques sous-séreux du foie.

La vésicule est généralement logée sous la face inférieure du foie, dans une fosse très limitée à droite et à gauche par deux bords saillants. Le péritoine, qui recouvre la face in-

férieure du foie, passe sur ces bords, puis descend jusqu'au contact du bord correspondant de la vésicule, s'enfonçant nettement dans les culs-de-sac latéraux de la fossette cystique, pour venir revêtir la face inférieure de la vésicule.

Mais vers le fond de celle-ci, à droite ou à gauche, souvent des deux côtés, on constate que le péritoine, au lieu de s'enfoncer, comme ailleurs, dans les dépressions latérales de la fossette, passe en pont de la face inférieure du foie à la face inférieure de la vésicule, « comme si quelque travée fibreuse ou vasculaire tendait en ce point la séreuse » (Clermont). C'est là que glissent les lymphatiques nés de la face inférieure du foie, qui vient ramper sur la face péritonéale de la vésicule.

« Ces lymphatiques sont, sur la surface hépatique, assez faciles à apercevoir, en laissant le foie un instant dans l'eau chaude, en piquant un seul de ses vaisseaux. On peut quelquefois réaliser sur la face inférieure de la vésicule une injection complète. Le plus souvent il faut piquer des deux côtés de la vésicule. » (Clermont.)

b) Les lymphatiques du col se rendent directement au ganglion du col, décrit par Mascagni. Parfois, suivant le bord droit du canal cystique, ils aboutissent à un gros ganglion situé à l'origine du cholédoque dans le petit épiploon : c'est le ganglion *de l'hiatus* de Clermont, décrit par Bonamy et Broca, par Quénu, par Wiart. Nous les retrouverons tout à l'heure.

Signalons qu'avant d'atteindre le ganglion de l'hiatus, certains de ces vaisseaux lymphatiques se réunissent à quelques-uns des troncs qui, venant du foie, viennent émerger à l'extrémité droite du sillon transverse.

Dans l'ensemble, les lymphatiques du fond et du corps sont situés dans la partie la plus profonde de la couche conjonctive, c'est-à-dire très près du parenchyme.

Si, dans une cholécystectomie pour cancer, on veut être sûr de ne pas laisser ces gros troncs lymphatiques, il faut enlever tout le tissu conjonctif qui tapisse la fossette cystique : il faut tailler dans le parenchyme hépatique.

On voit l'intérêt de ces notions anatomiques, qui permettent alors de se demander si, dans les propagations massives, les embolies cancéreuses ne suivraient pas ces anastomoses pour pénétrer dans les lymphatiques sous-séreux qui — notion déjà ancienne — communiquent largement avec les lymphatiques intrahépatiques.

La généralisation hépatique semble, par contre, indépendante de la forme du carcinome : Rendu (Clinique de l'Hôtel-Dieu, 1890) cite une observation de cancer squirrheux avec noyaux secondaires dans le foie. Dans sa thèse, Bertrand (thèse Paris, 1870), relate deux observations (l'une de Charcot, l'autre de Lasègue), où l'on voit coïncider la dégénérescence néoplasique du foie avec un cancer de la vésicule. Depuis, les observations se sont multipliées.

La propagation au foie est beaucoup plus fréquente que la propagation aux voies biliaires. Nous devons signaler aussi comme agent efficace de cette évolution, la présence de petites veines portes accessoires (première voie, souvent, d'extension excentrique de la tumeur).

Cependant, malgré les rapports intimes de la vésicule et du foie, le cancer de la vésicule peut évoluer longtemps sans s'accompagner de noyaux hépatiques. Il peut rester, à l'instar de certaines tumeurs de l'intestin, de l'estomac, localisé, en quelque sorte, « en veilleuse ». Durand-Fardel, déjà en 1840, soulignait cette possibilité.

B. — PROPAGATION GANGLIONNAIRE.

Comme tout épithélioma, le cancer de la vésicule doit, *a priori*, suivant les lois de la pathologie générale, se propager aux ganglions. Et cependant, « si l'envahissement du foie et des organes voisins est généralement signalé, on voit que les métastases ganglionnaires sont habituellement passées sous silence » (Cotte).

Peu nombreux sont les chirurgiens qui se soient astreints, au cours d'une intervention, ou les anatomo-pathologistes dans un protocole d'autopsie, à rechercher et à suivre la

marche ganglionnaire du cancer. Par exemple, pour les uns, il y a une extension manifeste vers les ganglions du hile; pour les autres, il n'en existe pas.

Les lymphatiques tributaires de la vésicule peuvent se ranger en trois groupes principaux, qui, schématisés, figurent grossièrement la lettre N (Clermont). Ces canaux collecteurs de la lymphe aboutissent à plusieurs ganglions :

a) *Le premier groupe*. (1^{re} branche verticale de l'N) aboutit au ganglion du col ou ganglion de Mascagni (sur le bord gauche du col). Ce ganglion est à peu près constant, quoique de volume variable. Il est recouvert par le péritoine en rapport avec le bord gauche de la vésicule dans l'angle rentrant que forme la coudure du col. Signalé par Hartmann, Terrier, Dally, il a induit Terrier en erreur, qui, au cours d'une opération, le prit pour un calcul enclavé à la naissance du cystique. Clermont, sur 40 sujets examinés, ne l'a pas vu dans deux cas seulement.

b) *Les lymphatiques du deuxième groupe* (branche oblique de l'N) aboutissent pour certains au ganglion du col ou en descendant vers l'origine du cystique dont ils côtoient le bord droit à une série de ganglions situés non dans le hile, mais à droite du cholédoque. Il existe, en effet, à l'origine du cholédoque, dans le petit épiploon, un ganglion volumineux que nous avons déjà signalé antérieurement comme décrit par Clermont sous le nom de ganglion de l'hiatus. Wiart, dans sa thèse, en signale deux.

La situation exacte de ce ganglion a été précisée par Clermont. « Son pôle supérieur se trouve à quelques millimètres au-dessous de l'origine apparente du cholédoque, c'est-à-dire du point où le cystique se joint à l'hépatique. Ce ganglion descend donc derrière le duodénum. Il est contenu dans le petit épiploon au niveau de la paroi antérieure et du bord libre de l'hiatus de Wintlow. Quand on introduit le doigt dans cet hiatus, la pulpe de l'index attirant en avant les organes du petit épiploon, amène sur son bord libre non le cholédoque, mais le ganglion.

c) *Les lymphatiques du troisième groupe* (2^e branche verticale de l'N) aboutissent eux aussi aux ganglions du col.

De plus, il existe des lymphatiques efférents du ganglion du col au nombre de 4 à 6. Ces derniers ont une destinée variable :

a) *Les uns*, croisant la face antérieure du cystique ou longeant le canal hépatique, se rendent au ganglion de l'hiatus. Avant de l'atteindre, ils émettent trois à quatre branches qui, injectées, forment parfois un peloton épais et viennent se jeter dans un deuxième ganglion situé dans le sillon qui sépare le duodénum du pancréas, au niveau du coude de la première et de la deuxième portion. Ce ganglion « duodéno-pancréatique supérieur de Clermont », situé à droite du cholédoque, déborde de chaque côté du sillon duodéno-pancréatique et vient parfois se confondre par son pôle supérieur avec le ganglion de l'hiatus.

Franchissant la face postérieure de la tête du pancréas, les lymphatiques émanant de ce double amas ganglionnaire se rendent aux ganglions pré-aortico-caves à droite et un peu au-dessus du tronc cœliaque « faisant partie très probablement de l'amas supérieur » de Poirier et Cunéo.

En outre, si l'on pousse directement l'injection dans le ganglion du col, on voit du pôle inférieur du ganglion duodéno-pancréatique émerger deux petits troncs lymphatiques qui aboutissent, après un nouveau relai ganglionnaire, à l'origine de l'artère mésentérique.

b) *Les autres* se rendent à un ganglion situé au niveau du bord supérieur du duodénum en dedans de l'artère hépatique.

Enfin, il faut signaler l'existence d'une voie accessoire des lymphatiques vésiculaires constituée par la chaîne duodéno-pancréatique postérieure couvrant la face postérieure de la tête du pancréas pour aboutir au groupe des ganglions situés entre le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure, « amas moyen de Cunéo ». Des exemples cliniques de cette extension ganglionnaire sont cités par Clermont.

L'observation de Legry et Pollet est très démonstrative à cet égard :

Il s'agit d'une femme de 64 ans qui, à l'examen présente dans la région épigastrique des noyaux bosselés et douloureux et pour laquelle on pose le diagnostic clinique de néo du foie à noyaux disséminés, secondaire à un cancer du pylore resté bien fruste cliniquement, mais paraissant être la cause d'une image radioscopique de sténose du pylore.

L'autopsie démontre une intégrité presque absolue du foie, mais, débordant largement le bord antéro-inférieur du foie et lui adhérent, on trouve une masse du volume d'une grosse orange, bosselée et blanchâtre, représentant les ganglions du hile, très hypertrophiés, et qui, cliniquement, font des bosselures hépatiques.

Ce paquet comprime fortement le canal pylorique, mais celui-ci est intact, ainsi que l'estomac et le duodénum.

Le paquet ganglionnaire du hile comprime fortement la tête du pancréas, qui est aplatie, laminée.

Nous devons encore signaler parmi les possibilités évolutives :

- 1° l'extension aux organes voisins;
- 2° les métastases à distance;
- 3° les complications infectieuses.

C. — PROPAGATION AUX ORGANES VOISINS.

Extrêmement fréquente, elle trouve des conditions anatomiques favorables dans l'existence d'adhérences développées autour de la vésicule à la phase lithiasique pure. C'est une notion banale que la fréquence des périviscérités d'origine vésiculaire. Cependant, dans certains cas, elles peuvent manquer et les adhérences sont nées alors de l'évolution propre du néoplasme.

Unissant la vésicule néoplasique au pylore, au duodénum, au côlon transverse, à la paroi abdominale, elles constituent une difficulté opératoire redoutable. Au début, elles peuvent

être facilement détruites au doigt ou aux ciseaux (plus particulièrement, nous semble-t-il, lorsque la vésicule n'a pas été le siège de phénomènes lithiasiques inflammatoires).

Terrier et Auvray, sur 34 observations de cholécystectomie pour néoplasmes de la vésicule signalent leur présence 16 fois.

Dans 11 cas, il leur fut facile de les rompre, mais dans 5 des observations elles ne cédèrent qu'à la suite de manœuvres complexes, telles que la résection intestinale.

Outre leur difficulté d'exérèse et le danger qu'elles constituent pour les organes voisins, elles sont un facteur important dans la propagation, par contiguïté, du cancer vésiculaire à ces organes. De nombreuses observations en font foi : Socin, Durand-Fardel, Kehr, les ont signalées. Leur évolution spontanée aboutit soit à la compression de l'organe encerclé dans un tissu densifié souvent par des phénomènes inflammatoires surajoutés, soit à la production d'une fistule unissant la vésicule à l'estomac ou au côlon.

Ces stades évolutifs se retrouvent en chirurgie sous forme de syndrome pylorique ou intestinal (thèse de Dessaigne, revue générale de Pic en 1894). Dans une de nos observations, elles déterminèrent des signes d'obstruction du côlon droit; dans une seconde, elles réalisèrent un syndrome pylorique.

Les canaux biliaires extra-hépatiques sont parfois oblitérés ou rétrécis. Dans le cancer du col, le cystique est envahi par contiguïté ou par une greffe partie de la vésicule. L'union du cystique et de l'hépatique est quelquefois le siège d'un rétrécissement et la paroi, à ce niveau, est sensiblement épaissie (observations de Bertrand, de Gérard-Marchant). Il est important de savoir qu'assez fréquemment le doigt sent à ce niveau-là un noyau plus ou moins induré pariétal, qui trahit la lésion sous-jacente.

On peut, dans une certaine mesure, admettre que cette greffe est d'origine intrinsèque, suivant le cours de la bile. On peut aussi l'envisager, si l'on veut bien se rappeler la

présence du ganglion de l'hiatus au niveau de l'abouchement du cystique dans le cholédoque, comme émanant des lymphatiques qui entourent la partie terminale du cystique avant d'aborder le ganglion.

La compression du cholédoque relève soit de la pancréatite chronique, développée concomitamment à la lithiase, soit de la dégénérescence néoplasique par contiguïté du pancréas, soit encore d'une atteinte (inflammatoire ou cancéreuse) des ganglions duodéno-pancréatiques (observation de Bret).

Les conséquences de la compression du cholédoque retentissent vite, par simple mécanisme de rétention, sur les canaux biliaires intrahépatiques : le canal hépatique, souvent distendu, peut atteindre le volume d'un duodénum d'adulte.

L'infiltration néoplasique, la simple compression de la veine porte, s'accompagnent d'ascite. Les anciens auteurs l'ont rencontrée fréquemment au cours des autopsies. Salmon admet qu'elle est beaucoup moins fréquente et toujours minime. Dans nos observations, nous ne l'avons que rarement retrouvée.

D. — LES MÉTASTASES.

Elles sont relativement peu fréquentes.

On a signalé des métastases aux poumons et à la plèvre (Cornil-Roger, Rouffart), aux ovaires, au péritoine, à l'ombilic, aux reins (François), au cæcum, au rectum, etc. Blanc signale la fonte purulente d'un de ces noyaux secondaires. Beadles et West signalent des métastases au médiastin, aux clavicules, et Warthin, aux surrénales.

Dans l'ensemble, les métastases aux organes éloignés sont peu notées.

E. — LES INFECTIONS SURAJOUTÉES.

Elles sont assez souvent signalées. Riedel a décrit des formes aiguës de néoplasmes vésiculaires empruntant aux angio-cholécystites aiguës leurs signes cardinaux. La ten-

dance à la suppuration n'est pas rare. Körte a insisté sur l'existence des cholécystites suppurées néoplasiques. Quénu en a signalé la fréquence. Dans certains cas, on note l'apparition d'une péricholécystite suppurée (Chavannaz), ou d'un phlegmon biliaire de la paroi abdominale avec empyème vésiculaire, abcès du foie, tous accidents d'ordre lithiasique évoluant sur un cholécyste cancéreux. Les péritonites suppurées généralisées ou enkystées sont plus rares, mais elles existent. Bonnet a rapporté récemment une belle observation de perforation de vésicule néoplasique.

ETUDE CLINIQUE

Le cancer de la vésicule est encore, à l'heure actuelle, un de ceux dont les manifestations cliniques sont le moins connues. Pour tous les auteurs, la symptomatologie n'a rien de caractéristique. Aucune acquisition importante dans ce domaine n'est à signaler depuis le jour où Villard écrivait, il y a cinquante ans : « Lorsque les signes se sont développés, ils présentent un tel caractère de généralité et s'accompagnent de phénomènes si insolites qu'ils peuvent mettre en défaut l'expérience la plus consommée. » En 1929, Papin estime « qu'aucun signe clinique ne peut faire reconnaître le début du cancer se surajoutant à la lithiasé ».

Les classiques se sont bornés, pour la plupart, à reproduire les notions cliniques que les examens nécropsiques avaient permis d'identifier et à la suite de Lancereaux décrivent comme modalités de l'affection les formes biliaires et hépatiques. Mais les signes qui les traduisent sont loin d'avoir des caractères suffisamment distinctifs : la tumeur qui caractérise la forme hépatique de même que l'ictère qui survient dans la forme biliaire sont des éléments trop communs pour permettre un diagnostic certain; outre qu'ils sont susceptibles de se montrer l'un et l'autre au cours de la plupart des affections du carrefour sous-hépatique, dans le cancer de la vésicule ils sont loin de revêtir toujours le même type. L'ictère, en particulier, se montre tantôt avec les caractères d'un ictère par rétention pur et simple, tantôt avec ceux d'un ictère néoplasique, voire d'un ictère grave, tan-

tôt avec ceux d'un ictère infectieux bénin simulant à s'y méprendre celui de l'angiocholite calculeuse. Quant aux tumeurs de la vésicule, elles restent ordinairement latentes jusqu'au jour où, par leur propagation aux organes voisins, elles traduisent brutalement leur existence. On comprend qu'elles puissent affecter des types différents (masse hépatique, masse pylorique, gastrique, colique, etc.).

Ainsi le clinicien ou bien se trouve dans les débuts de l'affection, en présence de signes vagues, indéterminés, à peine esquissés, ou bien analyse des symptômes, lorsque l'évolution est plus avancée, qui l'induiront en erreur en l'aiguillant sur ses manifestations pathologiques d'un organe voisin. D'autre part, la rapidité d'évolution de la plupart de ces néoplasmes ne laisse aucune possibilité au chirurgien pour un traitement curatif radical.

Et cependant, ce qui importe le plus est de dépister la dégénérescence néoplasique d'une vésicule restée jusque-là calculeuse; nous estimons que, dans certains cas, un examen complet, basé sur des signes dont chacun pris séparément ne semble pas avoir une signification nette, mais dont la synthèse prend une valeur considérable, permet de flairer un cancer de la vésicule à une phase où l'on peut encore tenter quelque chose pour sauver le malade, à l'exemple de ce qui se passe dans la dégénérescence des ulcères de l'estomac.

Nous étudierons successivement dans les pages qui suivent :

- 1° Les signes qui permettent de soupçonner la dégénérescence cancéreuse (signes de début);
- 2° Les modalités cliniques résultant de la prédominance, au cours de l'évolution, d'un symptôme, soit :
 - a) la forme avec ictère;
 - b) la forme avec tumeur;
 - c) les formes à symptomatologie de voisinage :
 - α. à prédominance gastrique ou pylorique;
 - β. à prédominance intestinale;

d) les formes anormales :

a. par le mode de développement du néo;

β. par la latence des symptômes;

γ. par l'extension ganglionnaire;

e) les formes suivant le siège.

Cette division un peu schématique pourra paraître des plus arbitraires, d'autant que certaines formes associent leurs signes entre elles (formes mixtes). Elle nous semble cependant correspondre à la majorité des faits que nous avons étudiés.

I. — Les signes de début du cancer vésiculaire.

Nous avons vu, au chapitre traitant de l'étiologie, que deux facteurs essentiels étaient à retenir quant aux conditions d'apparition du cancer du cholécyste : l'âge et le sexe, d'une part, l'existence d'une lithiasie antérieure cliniquement révélée ou latente, d'autre part. Ces notions dominent tout le problème du diagnostic.

Le sujet qui sera le plus fatalement voué au cancer de la vésicule est donc la femme ayant dépassé la cinquantaine et présentant dans son passé des épisodes lithiasiques plus ou moins reconnus. L'adjonction d'une dégénérescence sera soupçonnée par un ensemble symptomatique qui modifiera insensiblement au début le tableau clinique de la lithiasie, mais qui, peu à peu, avec le recul des mois, prendra une valeur symptomatique importante. Ces signes seront d'ordre subjectif, signes fonctionnels, ou objectifs (donnant plutôt une impression clinique qu'une certitude) et réaliseront les formes pseudo-lithiasiques des cancers vésiculaires de certains auteurs.

A. — LES SIGNES FONCTIONNELS.

Ce sont essentiellement les troubles douloureux.

Après une longue période de latence (dix, vingt ans),

si bien que très souvent la malade a « oublié sa lithiase », des poussées douloureuses surviennent du côté de la vésicule, évoluant par crises paroxystiques rappelant les douleurs de la lithiase, mais dont les caractères sont différents pour le clinicien.

a) *L'horaire de ces crises* est variable; survenant tantôt après le repas (au moment de la chasse biliaire), tantôt de façon absolument quelconque, au lit, le matin au réveil. Les crises sont indépendantes de tous les facteurs qui, dans la lithiase simple, déclanchent le paroxysme douloureux.

b) *La répétition des crises* est un phénomène sur lequel nous insistons : tandis que le cholécyste lithiasique est douloureux pendant deux ou trois jours avec suppression de toute douleur par la suite, puis reprise de nouveau, ici il n'y a pas dans l'ensemble sédation aussi marquée. Les crises se reproduisent très fréquemment, laissant, depuis leur apparition peu de répit et tendant à l'aggravation à mesure qu'elles se répètent. Au début, elles surviennent tous les huit ou dix jours, très rapidement elles se rapprochent et enfin s'installent définitivement chaque jour.

Ces douleurs résistent, fait très important, au traitement calmant et au régime. Tandis que, dans la lithiase, il y a sédation par le traitement rationnel, ici la persistance des douleurs est la règle (Chauffard).

c) *Les caractères de ces crises* sont un peu différents, en ce qui concerne leur acuité, de celles de la lithiase. Sans doute, on peut noter des phénomènes douloureux très violents, mais ceci est rare; en général, il s'agit de paroxysmes moins accusés et qui, fait à notre avis capital, laissent derrière eux un fond douloureux permanent. Le malade souffre continuellement de sa vésicule (sensation de constriction), même après les épisodes aigus, et la région vésiculaire garde toujours une sensibilité plus marquée. Cet endolorissement permanent nous paraît être un des meilleurs signes de probabilité de néoplasme.

d) *Les irradiations* sont celles de la lithiase : à l'épaule,

au bras droit, à la pointe de l'omoplate. Deux irradiations cependant nous ont paru un peu particulières :

1° La douleur en arrière, dans le dos (vers les vertèbres dorsales inférieures), est assez fréquente. Elle persiste dans quelques cas, après le paroxysme douloureux;

2° La douleur en avant, en barre, simulant les irradiations douloureuses de la pancréatite, est aussi d'observation assez courante (il est possible, d'ailleurs, qu'elle ait une origine pancréatique).

Fait important, les crises douloureuses ne s'accompagnent qu'exceptionnellement d'élévation thermique.

A ce stade, les autres signes fonctionnels sont encore peu accusés; on note de l'inappétence, de l'anorexie, sans électricité particulière. Les vomissements sont rares; pas de troubles digestifs et c'est à peu près tout.

B. — L'EXAMEN.

L'examen, à ce moment de l'évolution, montre peu de chose : il n'existe pas de tumeur perceptible; aucun signe de retentissement sur les voies biliaires ou les organes voisins. L'ictère n'a pas fait son apparition.

Localement, l'examen de la vésicule mettra en évidence l'endolorissement que nous avons signalé. Le signe de Murphy sera positif et souvent la douleur provoquée sera moins vive que dans la cholécystite calculeuse, mais avec une plus grande diffusion.

Par contre, l'état général est déjà touché. On retrouve dans toutes les observations un amaigrissement considérable (de 5 à 20 kilos) que rien ne semble pouvoir expliquer. « On doit, par principe, se méfier du cancer de la vésicule chez le lithiasique qui maigrit sans rémission malgré un traitement bien conduit. » (Chiray et Pavel.) L'asthénie est rapide : le déclin des forces est sensible; le malade se laisse aller, n'a déjà plus de réactions. L'apparition d'un léger subictère vient parachever l'impression clinique d'un malade gravement touché; l'anémie est déjà décelable.

En résumé, on tiendra pour suspecte toute vésicule qui, après une longue période de tolérance recommence à faire parler d'elle. Les caractères des paroxysmes douloureux seront soigneusement analysés : l'amaigrissement, les altérations de l'état général inciteront le clinicien à se méfier grandement de ces reprises de « cholécystite chronique récidivante » sur lesquelles, nous le répétons, le traitement le mieux conduit est sans effet, et à ne pas laisser passer la seule chance qu'ait la malade de se sauver.

II. — Formes évolutives.

A. — FORME ICTÉRIQUE.

Elle se caractérise par la prédominance de l'ictère; elle s'associe quelquefois à l'existence d'une tumeur qui ne vient qu'en second au point de vue clinique, mais dont la présence est capitale pour le diagnostic.

a) Cet ictère peut s'installer de façon aiguë : ceci est assez rare, mais peut se voir en particulier dans les cancers décrits par Riedel comme cancers à type de cholécystite aiguë avec angiocholite. L'ictère s'installe très rapidement et s'accompagne de signes surajoutés d'infection biliaire avec état général infectieux grave.

b) Le plus souvent, il s'installe insidieusement, progressivement, avec quelques douleurs sourdes ou paroxystiques.

Une fois déclaré, il évolue, en règle générale, vers l'aggravation, fonçant de plus en plus pour atteindre le vert olive et les tons les plus foncés.

Le malade présente rapidement les signes cliniques et humoraux d'un ictère par rétention (pigments et sels biliaires dans les urines).

Pigments et cholestérine en excès dans le sang.

La tumeur vésiculaire peut exister; le plus souvent elle manque.

EVOLUTION. — L'ictère peut évoluer de plusieurs manières :

a) Tantôt il s'accompagne de phénomènes généraux marqués déjà signalés (frissons, fièvre à type bilio-septique de Chauffard avec crochets) et de paroxysmes douloureux;

b) Tantôt il évolue progressivement et irrémédiablement vers la coloration foncée la plus marquée, sans phénomènes fébriles, mais avec prurit et bradycardie, signes de défaillance cardiaque;

c) Tantôt il s'associe à un tableau d'ictère grave, avec tendance au collapsus, hypothermie;

d) Enfin, dans des cas exceptionnels, il s'agit d'un ictère à éclipses, avec des rémissions plus ou moins fréquentes, jamais très longues.

Ces différents tableaux répondent à des pathogénies variées : tantôt l'ictère est associé à une déficience grave de la cellule hépatique par infection massive (rare), tantôt il est dû à la compression des voies biliaires par la tumeur, par l'extension ganglionnaire, enfin, dans les formes intermittentes, il paraît s'agir de noyaux néoplasiques qui ont oblitéré momentanément la voie principale ou d'une poussée d'angiocholite catarrhale surajoutée.

De toute façon, l'évolution est rapide, avec aggravation journalière des signes fonctionnels et généraux et cachexie très accusée en peu de semaines.

C'est une des formes les plus souvent rencontrées en clinique.

B. — FORME AVEC TUMEUR.

Bien que plus rare que la forme ictérique, elle mérite d'être détaillée dans son étude, étant la plus typique.

Ici encore, le début passe absolument inaperçu. Une femme déjà âgée et ancienne lithiasique voit périlcliter son état général sans cause appréciable.

Les symptômes se précisent dans les semaines suivantes :

a) *Les signes généraux* de la période d'état sont ceux que nous avons déjà indiqués comme traduisant la dégénérescence

néoplasique, ils atteignent en quelques mois une aggravation considérable. L'asthénie et l'amaigrissement sont très marqués : le sujet fond littéralement de jour en jour. Très souvent des petites oscillations thermiques entre 37°5 et 39 sont notées.

b) *Les signes fonctionnels* sont d'abord passagers, puis deviennent permanents : troubles douloureux, troubles dyspeptiques avec ou sans vomissements, état saburral des voies digestives, parfois diarrhée légère en sont les plus marquants. Nous n'insistons pas.

e) *Les signes physiques*, d'abord retardataires sur les signes précédents, vont se préciser et attirer l'attention sur le carrefour supérieur droit.

Dans une première phase, le sujet à l'examen clinique ne présente qu'une légère défense musculaire à peine ébauchée sous les fausses côtes. L'examen systématique de la vésicule met parfois en évidence une sorte de tuméfaction douloureuse, sensible, plutôt à forme de plastron que de tumeur vraie. La vésicule sera rendue douloureuse par la recherche des signes habituels : signe de Murphy, procédé de Glénard, procédé de la sangle et, dans les formes légères par l'examen en position genu-pectorale ou dans le décubitus latéral droit. Dans ce dernier cas, le chirurgien pourra sentir une vésicule légèrement augmentée de volume, sans plus. Rate et foie sont normaux.

Peu à peu, la tumeur va faire son apparition; d'abord localisée à la vésicule (forme tumorale pure du cancer vésiculaire), elle va s'étendre rapidement au foie (forme hépatique) ou aux ganglions, constituant alors une masse énorme en imposant pour un cancer massif du foie, un cancer diffus du péritoine, etc.

1° FORME VÉSICULAIRE PURE. — Elle n'est que très rarement observée, soit parce que les signes fonctionnels minimes n'ont pas sollicité l'attention de la malade, soit parce qu'elle s'étend rapidement au foie pour former une masse énorme secondaire que l'on ne rattache plus à son point de départ.

La palpation de la vésicule augmentée de volume fournit des résultats variables.

Dans certains cas, la palpation douce, après avoir fait respirer profondément le malade, permet de sentir une masse allongée suivant le grand axe de la vésicule, en aubergine, en poire, dont le volume variable est souvent celui du poing, d'une orange. Parfois cette tumeur s'objective sous la peau par le simple examen à jour frisant : ce sont des cas exceptionnels.

L'état des parties molles est capital pour la perception de la masse : souvent, dans les formes de début, la paroi est souple, facilement dépressible, permettant d'insinuer les doigts repliés en crochet sous les côtes. Parfois, la paroi résiste et se défend; il existe un certain degré de contracture qui gêne considérablement l'examen. La réaction péritonéale associée en est la cause et ne donne qu'une impression d'empiètement mal caractérisée.

La mobilité de la masse doit être recherchée avec soin : parfois liée aux mouvements d'expansion du diaphragme, la masse est, en général, fixée transversalement. Ceci peut se mettre en évidence en faisant passer le sujet du décubitus dorsal au décubitus latéral droit : le fond de la vésicule reste fixe, adhérent et ne se déplace plus vers la ligne médiane. Cette fixité se traduit encore dans le sens antéro-postérieur par la manœuvre suivante : le sujet étant debout, le chirurgien se place derrière lui et le sangle de ses deux mains; il peut sentir ainsi une masse plus ou moins volumineuse. Mettant alors le sujet en position genu-pectorale ou en décubitus ventral, on constate que la masse ne se déplace pas et qu'il n'y a point contact avec la paroi abdominale. Le contact lombaire a pu être noté.

On devra s'efforcer d'apprécier les caractères de la tumeur, en particulier son relief; parfois lisse, la vésicule présente souvent des irrégularités, des bosselures plus ou moins importantes.

Récemment Lueger a fait état d'un signe qui, d'après lui,

serait pathognomonique d'un néoplasme vésiculaire; le bord du foie en contact avec la vésicule serait extrêmement dur, ligneux, contrastant avec la consistance du reste du parenchyme en dehors de la région vésiculaire.

La consistance générale de la tumeur dépend de l'existence de ces bosselures; souvent la tumeur est dure, mais il peut arriver, et Murchison a insisté sur ce caractère, que l'on perçoive une sensation de mollesse au centre de la masse, par comparaison au reste de la tumeur; pour Murchison, la constatation est d'importance, car elle traduit la localisation du néoplasme au col de la vésicule, le fond contenant du liquide en plus ou moins grande quantité.

En résumé, tumeur dure, à grand axe longitudinal, de volume moyen, adhérente, non mobile, de consistance irrégulière : tels sont les caractères de la tumeur vésiculaire dans sa forme simple.

L'évolution de la masse se fait vers l'accroissement. Très vite on note la présence d'ascite plus ou moins abondante, de signes de compression de la veine porte, de troubles réflexes et mécaniques importants.

Mais dans quelques cas le cancer de la vésicule, en obstruant le cystique, peut donner naissance à des formes de diagnostic insoupçonnables :

a) Parfois les parois de la vésicule isolées du reste de l'arbre biliaire sécrètent un mucus plus ou moins abondant qui distend progressivement le cholécyste, réalisant la *forme hydropique du cancer vésiculaire*. La vésicule, grosse, turgescente, est indolente, mais peut être le siège de crises absolument comparables à celles de la lithiase. Telle l'observation suivante de Kümmel : « Malade ayant depuis seize à dix-sept ans des crises vésiculaires très douloureuses : depuis sept ans, développement d'une tumeur dans la région hépatovésiculaire. A l'examen, tumeur en forme de poire, peu sensible à la pression, suivant les mouvements du foie; tumeur lisse, régulière, simulant l'hydrops calculeux; à l'ouverture de la vésicule, calculs et masses néoplasiques. »

b) Dans d'autres cas l'occlusion du cystique est incomplète ou temporaire et la tumeur présente, de ce fait, des alternatives d'affaissement et de distension qui réalisent le syndrome étudié par Villard et Cotte sous le nom d'*hydropisie intermittente de la vésicule*. Un bel exemple en a été rapporté par Tanarky au II^e Congrès de la Société hongroise de chirurgie.

2° FORME HÉPATOMÉGALIQUE. — Dans un certain nombre de cas, le néoplasme, par sa généralisation rapide et massive au parenchyme hépatique, donne lieu à un syndrome tout à fait comparable au cancer primitif du foie (forme hépatique de Lancereaux).

On note parfois l'existence d'une voussure dans la région des fausses côtes : à la palpation, le foie est énorme, gros, lisse, dur, ligneux, ou plus souvent irrégulier, bosselé. Les mouvements respiratoires le mobilisent à peine, beaucoup moins qu'un foie normal.

En quelques semaines, vésicule et foie forment un bloc compact; il n'existe aucun sillon de démarcation entre les deux organes; tout au plus arrive-t-on, en cas de tumeur mixte hépato-vésiculaire, à délimiter le bord inférieur d'une masse piriforme qui se continue en haut sur le foie hypertrophié. Parfois, un noyau irrégulier trahit l'existence de la tumeur vésiculaire, tandis que le reste du foie est lisse et induré.

EVOLUTION. — L'évolution de ces formes tumorales est excessivement rapide : en quelques mois, la masse hépato-vésiculaire s'étend jusqu'à l'ombilic. Les troubles fonctionnels, supportables au début, deviennent intolérables, les douleurs sont continues, sans rémission, et les doses répétées de morphine n'amènent aucun soulagement.

Les troubles digestifs s'accroissent : on note de l'anorexie complète, parfois des épisodes diarrhéiques — le plus souvent une constipation marquée — les hémorragies occultes seront mises en évidence par la sonde d'Einhorn, par les numérations globulaires; l'asthénie et l'amaigrissement sont extrêmes.

La dernière phase de la maladie réalise au maximum le tableau de la cachexie cancéreuse : œdème des membres inférieurs, apparition d'ascite, souvent d'ictère traduisant la propagation au péritoine ou la compression de la veine porte et des voies biliaires. L'oligurie est la règle avec des urines hyperacides, pauvres en urée. On a noté à plusieurs reprises des symptômes addisoniens avec cachexie rapide, pigmentation cutanée. De tels faits ont été signalés par Laignel-Lavastine, Milian et Warthin (propagation cancéreuse aux plexus nerveux péri-capsulaires).

Souvent la mort est hâtée par des accidents infectieux : cholécystite suppurée avec angiocholite, empyème de la vésicule. Bonnet a signalé récemment un cas de perforation de la vésicule en péritoine libre, avec péritonite purulente généralisée. Parfois, s'installent les signes de la grande insuffisance hépatique par développement d'une métastase hépato-biliaire. L'acidose est parfois notée comme cause de la mort. Les affections intercurrentes telles que la pneumonie surviennent enfin dans un assez grand nombre de cas.

C. — FORMES A SYMPTOMATOLOGIE D'EMPRUNT.

A partir du moment où le néoplasme atteint la surface extérieure de la vésicule, il se propage très rapidement aux organes voisins. L'existence d'adhérences antérieures développées au cours du processus lithiasique joue à notre sens un rôle important dans ces localisations secondaires.

Quoi qu'il en soit, l'organe intéressé accuse l'atteinte par une séméiologie trompeuse faisant souvent errer le diagnostic.

Deux viscères sont ainsi exposés. De fait, il est fréquent de voir un cancer néoplasique étendre son évolution anatomique à l'estomac et au pylore, d'une part, au gros intestin, d'autre part, ce qui nous conduit à dire quelques mots de la forme pseudo-pylorique et de la forme intestinale.

1° FORME PSEUDO-PYLORIQUE. — Elle a été bien individua-

lisée par Dessaigne dans sa thèse. Elle résulte quelquefois d'une simple compression du pylore ou du duodénum par la vésicule néoplasique, par des brides de péricholécystite développées à son contact, mais le plus souvent, semble-t-il, elle est la manifestation clinique de l'envahissement de ces organes par la tumeur.

Elle se présente, dans les premiers stades de son évolution, sous la forme de troubles gastriques variables : dégoût pour les aliments, inappétence, pesanteurs anormales après les repas. Les nausées et les vomissements tardifs après ingestion d'aliments ne sont pas rares. Markham (1857) cite l'observation d'une femme de 28 ans qui présenta comme signe unique au début des hématomésés légères.

Nombre d'auteurs (Dessaigne en particulier) insistent sur la présence d'une tumeur pylorique : le sujet, outre les troubles douloureux à horaire retardé ou certains paroxysmes survenant en dehors de toute régularité, présente les signes d'un obstacle pylorique : vomissement de stase, avec oligurie et sensation de soif; signes habituels des sténoses à l'examen : ondulations péristaltiques, tension intermittente de Bouveret, clapotage. La tumeur pylorique n'est pas mobile : elle ne se laisse pas délimiter sur le versant hépatique; sa matité se continue avec celle du foie. Bientôt l'ictère survient, produisant la compression des voies biliaires principales.

On conçoit combien facile est la confusion avec un néo du pylore.

2° FORME INTESTINALE. — Aussi souvent que le pylore et le duodénum, le gros intestin peut être intéressé par le cancer vésiculaire. Des adhérences intimes néoplasiques unissent l'angle colique droit, la partie droite du transverse à la tumeur primitive. Le tableau clinique est essentiellement conditionné par l'apparition des signes d'une obstruction intestinale avec constipation opiniâtre, parfois mœlène. La palpation fait sentir une tumeur de l'angle colique, avec météorisme et distension douloureuse du cæcum. Il n'existe

pas d'ictère; chez la femme, le toucher vaginal montre l'intégrité du petit bassin. Les selles ne contiennent pas généralement de peaux sanguinolentes.

L'évolution est conditionnée par l'extension de la tumeur vésiculaire.

Nous avons obtenu pareil tableau clinique chez l'une des malades opérées par le Docteur Lacouture (voir observation).

D. — FORMES ANORMALES.

1° PAR LE POINT DE DÉPART DU NÉOPLASME. — Plusieurs observations de la littérature médicale signalent le développement d'un cancer vésiculaire sur des cicatrices opératoires (Cotte cite un cas de Müller et un de Lott). Tavernier a publié le cas d'une femme lithiasique, âgée de 65 ans, qui, treize ans auparavant, avait eu une cholécystostomie. Tavernier intervient pour syndrome douloureux vésiculaire, et trouve un placard inflammatoire au niveau de la cicatrice ancienne. Exérèse en bloc de la cicatrice et de la vésicule. A l'examen, épithélioma typique. Récidive quelques mois après. Salmon cite le cas analogue d'une lithiasique à qui Gosset fit une stomie. Huit ans après, on constate une induration de la peau au niveau de la cicatrice avec masse sous-jacente faisant corps avec le foie. Genkin et Dmitruk ont cité des cas comparables. Goullioud en a publié une observation en 1919.

2° PAR L'ATTÉNUATION DES SYMPTÔMES. — Ce sont des vésicules atteintes de dégénérescence néoplasique, souvent hydropiques et qu'on ne trouve qu'à l'autopsie.

3° PAR L'EXTENSION GANGLIONNAIRE. — Signalons les formes simulant le cancer nodulaire du foie (nodosités épigastriques dures à la palpation, dont la matité se continue avec celle du foie), les formes œsophagiennes (métastase au ganglion du cardia), les formes ganglionnaires atypiques à localisation paradoxale (chaîne mammaire interne, Duvé)...

4° PAR LA PRÉDOMINANCE D'UN SYMPTÔME. — Nous indique

rons rapidement la possibilité de formes douloureuses, fébriles, etc., réalisant au maximum le tableau de la cholestite calculeuse, et, si l'ictère s'y associe, de calculose du cholédoque.

5° FORMES SUIVANT LE SIÈGE. — Les données que nous posédons sont insuffisantes pour classer les formes cliniques d'après le siège. Nous rapportons l'opinion de Kehr, pour qui il y aurait entre le cancer du fond de la vésicule et celui du col les mêmes différences qu'au niveau de l'utérus.

a) Le premier resterait beaucoup plus localisé, avec une évolution beaucoup plus lente. Clermont admet que la généralisation hépatique accompagne volontiers cette forme.

b) Le second aurait d'emblée des allures beaucoup plus malignes et ne donnerait que tardivement des noyaux secondaires dans le foie. Par contre, il s'étend très rapidement aux voies biliaires et aux ganglions.

La nature de la tumeur, enfin, peut jouer un rôle : les squirrhes évoluent lentement, sans métastases, tandis que les cancers encéphaloïdes émettent de bonne heure des greffes qui accentuent la gravité du pronostic.

COMPLICATIONS

Elles sont de plusieurs ordres :

A. — PROPAGATION.

Le foie, avons-nous vu, est le premier organe envahi de façon habituelle, avec un maximum de fréquence pour les cancers du fond de la vésicule. L'anatomie pathologique nous en a fourni les raisons.

Cliniquement, l'extension au foie se traduit :

soit par un simple noyau induré au point de contact des deux organes; en ce cas, latence absolue. Seule, l'opération révèle l'extension;

soit sous forme d'un foie volumineux, dur, avec lequel la vésicule se confond (cancer en amande);

soit sous forme de nodosité, de bosselures perceptibles avec masse vésiculaire plus accessible.

Nous avons signalé l'extension au pylore, au duodénum, au côlon.

L'extension aux voies biliaires par greffes se traduira par les signes classiques de l'obstruction cholédocique : ictère pouvant, dans certains cas, régresser; température en clocher; douleurs violentes.

L'extension au péritoine sera signée par la présence d'une ascite hémorragique. On a signalé l'extension à la paroi abdominale, etc. (Luckett).

B. — MÉTASTASES.

Peut-être moins fréquentes que dans les autres cancers, elles se feront à la plèvre, aux poumons, au pancréas, au niveau de la rate.

Lardennois a publié des cas de métastases ombilicales.

Carnot et Baufle ont rapporté un cas de généralisation exclusive à l'attache intestinale du mésentère sur toute la longueur de l'intestin grêle.

Les métastases osseuses sont exceptionnelles; nous n'avons relevé que le cas de Richou, Le Cornil et Thomas, où le cancer trahit son existence par une métastase frontale.

C. — COMPLICATIONS AIGÜES.

Elles ne sont pas rares.

Nous avons déjà signalé l'allure de cholécystite aiguë revêtue par certains néoplasmes (Riedel). Lorsqu'il évolue avec des signes inflammatoires, le cancer a une tendance indéniable à aller jusqu'à la suppuration. Korte et Quénu ont insisté sur ces formes empyémateuses des cancers dont les caractères rappellent tout à fait ceux des cholécystites suppurées. Les douleurs sont violentes, exagérées à la moindre pression. La fièvre est du type intermittent ou rémittent; l'ictère traduit la participation des voies biliaires intrahépatiques à l'infection.

A l'examen, la vésicule, distendue et enflammée, se révèle sous la forme d'une tumeur arrondie, de consistance pâteuse.

Parfois il existe un plastron très étendu masquant les organes sous-jacents et indiquant la présence du pus. La collection peut s'ouvrir dans les organes voisins, les voies biliaires réalisant soit des fistules cholécysto-digestives, soit des périlonites enkystées ou généralisées (Bonnet, déjà cité), ou bien, prenant le masque d'un phlegmon biliaire de la paroi abdominale, s'ouvrir un chemin à travers celle-ci.

Kümmel, en 1907, a cité deux observations de perforations vésiculaires néoplasiques ayant déterminé une péritonite généralisée.

I. — Femme de 39 ans, à antécédents lithiasiques.

A l'intervention, néo de la vésicule ayant envahi le canal hépatique, qui est rompu. On fait une stomie.

Mort par péritonite généralisée.

II. — Homme de 63 ans, admis pour occlusion intestinale. Arrêt des selles et des gaz, ventre ballonné; abdomen météorisé au maximum; vomissements fécaloïdes. Pouls à 110. Température : 37° 6.

Opération (1^{er} mars 1910). — Incision à gauche pour un anus contre nature. A l'ouverture du ventre, écoulement d'une grande quantité de bile semblant venir du foie, où l'on sent une tumeur.

Seconde incision sur le bord externe du grand droit : on reconnaît l'existence d'une perforation de la vésicule, qui est le siège d'un néoplasme.

Drainage. Mort quarante-huit heures après.

PRONOSTIC

Le pronostic du cancer vésiculaire est extrêmement sombre. Une fois décelé, son évolution est très rapide : en quelques mois (cinq ou six le plus souvent), il emporte le malade par cachexie quand une complication n'a pas hâté le dénouement.

Cependant, les formes squirrheuses ont une évolution plus longue que les formes encéphaloïdes ou les sarcomes, qui se chiffrent par années (deux à trois en général).

Webber a essayé de déterminer les degrés de malignité des cancers de la vésicule.

En 1915, Broders décrit une méthode pour déterminer la malignité des épithéliomas à point de départ cutané. En 1923, Marzloff l'appliqua au pronostic des cancers utérins, et Greenough, en 1925, à celui des cancers du sein.

Dans son travail (1927), Webber admet que les épithéliomas à « Squamous cell » (cellules épithéliales des cancers à globes cornés, cancers hétéromorphes d'Oberling, dont nous avons longuement parlé à l'anatomie pathologique) constituent au minimum les trois quarts des cancers de la vésicule.

Sur 30 cancers ainsi observés à la Clinique Mayo, Webber détermine :

a) Pour les cancers hétéromorphes, les rapports histologiques et numériques existant entre les cellules cancéreuses atypiques, les cellules « squamous » et les cellules néoplasiques, mieux caractérisées;

b) Pour les adénocarcinomes, l'étendue des lésions en relevant les limites des formations tubulaires et celles des territoires ne contenant que des cellules en colonnes.

Il groupa ainsi les cas analysés en quatre variétés, suivant le degré de gravité de la tumeur (A, B, C, D).

Cliniquement, il ne retient que deux groupes :

le groupe I (A + B) = 14 cas;

le groupe II (C + D) = 18 cas.

Dans le groupe I, 2 fois existait une tumeur palpable et 4 fois une extension ou des métastases :

La survie postopératoire fut de trente-six mois en moyenne.

Dans le groupe II, il constate 12 fois la présence d'une tumeur palpable et 15 fois l'extension ou les métastases.

La moyenne de survie postopératoire fut de cinq mois.

Voici le tableau qu'il donne :

Degrés de malign. histolog.	I	II	III	IV
Rétabliiss. après cholécystect.....	1	11	6	8
Durée de survie minima (en moi) ..	16	2	2	0,5
Durée de survie maxima (en mois) ..	16	92,3	7,5	13
Moyenne.....	16	36,5	4,2	5,2

DIAGNOSTIC

I. — Diagnostic positif.

Il a été rarement fait; et ceci peut s'expliquer : la fréquence du cancer de la vésicule est une notion peu connue; beaucoup de chirurgiens de nos pays estiment que c'est une affection rarissime; le plus souvent on a temporisé parce que l'on supposait que les phénomènes fébriles traduisaient une reprise d'une ancienne lithiase sous forme d'angiocholite ou de péricholécystite aiguë; dans d'autres cas, l'ictère a bien fait orienter les investigations cliniques vers les causes habituelles de la rétention biliaire; mais l'hypothèse d'un néoplasme de la vésicule n'a même pas été discutée.

A. — LES DONNÉES CLINIQUES.

Et c'est là un des éléments, à notre avis, des plus importants que de ne pas méconnaître de parti pris la possibilité d'une affection qui, très vite évolutive, dépasse souvent les ressources de la chirurgie. Les auteurs allemands et surtout américains, qui disposent de nombreuses et impressionnantes statistiques, ont eu le mérite, ces dernières années, d'attirer l'attention sur ces néoplasmes, dont la fréquence s'avère indéniable. Nous ne voulons pas revenir ici sur les considérations que nous avons longuement développées au chapitre étiologie. Nous rappellerons simplement que, dans les statistiques de von Berencsy et Wollf (Vienne) et de Bejach, portant respectivement sur près de 20.000 et 7.000 autopsies, le cancer de la vésicule, chez la femme, vient en quatrième lieu, après le cancer des organes génitaux internes et de

l'estomac, avec un pourcentage de 10,18 p. 100 (von Berencsy) et de 8,5 p. 100 (Bejach).

Cette notion de fréquence, que nous voudrions bien mettre en lumière, prend toute sa valeur quand elle se trouve appuyée par les signes cliniques suivants :

a) *Antécédents lithiasiques*. — Nous savons combien ils sont importants et fréquents dans les néoplasmes vésiculaires. (Siegert, sur 99 cancers de la vésicule, trouve 94 fois des calculs. Pour Graham, 9 p. 100 des vésicules lithiasiques deviennent cancéreuses, pour Schröder, 14 p. 100).

On se méfiera d'un cancer chez une femme, vieille lithiasique dont la vésicule, après une période plus ou moins longue de calme apparent, traduit sa souffrance par un fond douloureux constant, sans rémissions, à irradiations algiques mal caractérisées, avec subictère.

b) *Les modifications de l'état général*. — Elles sont très rapides; l'amaigrissement est, nous l'avons vu, considérable (de 20 à 40 kilos), plus encore que dans les cancers gastriques; la perte des forces entraîne la plupart du temps une déchéance absolue de l'organisme, l'asthénie se révèle de bonne heure et progresse irrémédiablement.

c) *L'existence d'une augmentation de volume de la vésicule* constituant une tumeur dure, peu mobile, faisant corps avec le foie dont on ne peut guère la délimiter.

Cette triade symptomatique, que nous avons relevée dans la plupart des observations lues par nous et dans celles que nous publions dans ce travail, formé un ensemble le plus souvent indissociable.

B. — LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE.

Elles fournissent des éléments de valeur différente suivant qu'elles appuient ferme le diagnostic positif ou qu'elles ne peuvent servir pour le diagnostic différentiel (dans les formes ictériques en particulier).

a) *Preuves directes*. — 1° Le tubage duodénal a été peu utilisé pour la recherche du cancer de la vésicule.

Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on a pu trouver des cellules néoplasiques.

Carnot et Libert ont vu ainsi des cellules cancéreuses, avec mitoses plus ou moins monstrueuses, mais ce sont là des cas exceptionnels; les cellules desquamées dans des sécrétions qui souvent sont douées d'un pouvoir digestif notable, qui, par surcroît, ne sont pas neutres, qui enfin sont capables, par une action purement physique, de gonfler et de déformer les éléments qui y séjournent, sont souvent difficilement reconnaissables. En ce qui concerne notamment les cellules néoplasiques, la difficulté qu'on peut avoir à préciser leurs caractères n'est pas pour surprendre ceux qui ont tenté à maintes reprises de rechercher de tels éléments dans d'autres liquides organiques. Combien de fois, dans de telles sérosités (exsudats péritonéaux ou pleuraux), ne rencontre-t-on pas des cellules gonflées, énormes, vacuolaires, à chromophile modifiée et dont on n'ose pourtant pas affirmer le caractère néoplasique (Libert).

2° *L'épreuve de Meltzer-Lyon*, quelle que soit l'opinion que l'on ait sur sa véritable signification, ne peut fournir un appoint constant au diagnostic des néoplasmes biliaires. Dans certains cas de néo du col, aux confins de l'orifice du cystique, elle peut révéler l'oblitération de celui-ci, mais sans plus de précision en ce qui concerne la nature de l'obstacle. Cependant, il nous semble qu'il y aurait intérêt à la pratiquer systématiquement lorsque la voie biliaire principale est libre; jusqu'ici, elle n'a pas été, à notre connaissance, utilisée pour le diagnostic des néoplasmes vésiculaires.

3° *La recherche du sang* dans le liquide duodénal recueilli par tubage n'a pour nous qu'un intérêt théorique, car on trouve fréquemment du sang dans le duodénum, soit par lésion gastrique ou duodénale ulcéreuse, soit qu'il s'agisse de lithiasse simple. De toute façon, rien ne permet d'incriminer la nature de l'affection vésiculaire.

b) *Dans les formes avec ictère*, le tubage duodénal est un élément important permettant d'élucider l'origine de l'ictère,

en particulier utile pour la recherche de l'activité pancréatique externe. Carnot et Libert et, à leur suite, Rathery et Cambessédès, Carnot et Gaehlinger ont schématisé les indications fournies par le tubage duodénal dans le diagnostic des affections ictériques. Nous retrouverons ces notions au diagnostic différentiel. Mentionnons simplement ici la possibilité d'éliminer l'une des affections ictériques les plus fréquentes en clinique : le cancer de la tête du pancréas.

Celui-ci s'accompagne, en effet, dans la majorité des cas, d'une disparition précoce des ferments pancréatiques, et notamment de la lipase du liquide duodénal. Libert et Hanotte ont insisté tout récemment sur l'importance de la dissociation cholé-lipasique. Carnot et Libert, en 1924, ont pu ainsi éliminer le diagnostic de cancer de la tête du pancréas qui paraissait évident à l'examen clinique et lui substituer celui de néoplasme des voies biliaires qui fut confirmé à l'autopsie : dans le cancer de la vésicule, il y a rétention biliaire, sans rétention pancréatique.

Pour mieux étudier la présence de la lipase, Chiray, Salmon et Mlle Mercier ont préconisé l'épreuve de sécrétion pancréatique provoquée par injection intraveineuse de sécrétine.

Recemment, Pétridis rapportait deux observations de calculo-cancer de la vésicule à la Société de gastro-entérologie de Paris. Discutant des possibilités du diagnostic, cet auteur ajoutait que Girault préconisait la recherche de la leucocytose comme élément intéressant. Dans le service de Duval, Girault aurait pu établir la proposition suivante : Dans les cholélithiases, en l'absence de phénomènes fébriles, la leucocytose reste normale; dans les cas de cancer de la vésicule, au contraire, elle est élevée.

De fait, Girault l'a décélée supranormale dans 3 cas de néoplasmes; Petridis a obtenu de l'hyperleucocytose dans les 2 cas. Dans l'une des observations de M. le Professeur Chavannaz, elle atteignait 26.200, avec une polynucléose à 96 p. 100. Par contre, dans un autre cas, il n'y avait pas 8.000 globules blancs.

Nous estimons que cette leucocytose a peu de valeur, la moindre inflammation surajoutée — et nous en savons la fréquence dans les néoplasmes vésiculaires — suffisant à l'expliquer.

C. — L'EXAMEN RADIOGRAPHIQUE.

1° La cholécystographie après injection intraveineuse ou ingestion de tétraïode, méthode couramment employée avec un pourcentage impressionnant de succès dans la lithiase, n'a pu réussir jusqu'ici à révéler l'association fréquente lithiase-cancer. Peut-être pourra-t-on, par la suite, ainsi que l'écrivent Chiray et Pavel, « objectiver des images lacunaires comme dans les cancers digestifs ». Dans les travaux récents sur la question, nous n'avons pas trouvé mention d'un seul examen radiologique ayant décelé un cancer de la vésicule.

Salmon a pratiqué la cholécystographie chez deux de ses malades, qui a montré que la vésicule était exclue.

Les auteurs allemands (Kirklin, Eisler) se sont appliqués depuis deux ans à mettre au point une technique permettant de mettre en évidence radiologiquement les adénomes et tumeurs de la vésicule. N'ayant pu nous procurer les articles originaux, nous ne pouvons que citer ces travaux sans en avoir analysé la valeur.

2° Par contre, l'examen radiologique des organes en connexion normale anatomique avec la vésicule intéressés par un processus pathologique à point de départ vésiculaire offre un réel intérêt.

La compression du pylore, du duodénum, des côlons se traduira, après ingestion de baryte, par la déformation plus ou moins complète des images obtenues.

Dans une des observations de M. le Professeur Chavannaz, l'angle colique droit était comme écrasé, laminé, par une tumeur prise pour un kyste hydatique du foie; dans une observation du Docteur Lacouture l'examen radiographique avait montré une image semblable.

II. — Diagnostic différentiel.

Il pose des problèmes différents suivant la modalité clinique revêtue par le néoplasme, c'est-à-dire suivant son extension anatomique.

En effet, au début de l'affection, lorsque celle-ci est encore intravésiculaire, formant une masse plus ou moins volumineuse, c'est le diagnostic des grosses vésicules qui est en jeu. Plus tard, par suite du développement excentrique de la tumeur et de son extension aux organes voisins, et aux voies biliaires, le clinicien doit envisager les causes variables des ictères par rétention ou rechercher les formes anormales des cancers vésiculaires.

A. — DIAGNOSTIC DE LA FORME TUMORALE.

Le diagnostic est souvent difficile, d'autant plus qu'à ce stade la tumeur* intéresse le foie. Plusieurs questions sont à résoudre, marquant chacune une étape vers le diagnostic.

On trouve une tumeur de l'hypocondre droit :

- 1° Quel est son siège ? Peut-on l'attribuer à l'un des organes du carrefour abdominal supérieur ? (Diagnostic topographique.)
- 2° La tumeur appartient au carrefour. Est-ce une grosse vésicule ? (Diagnostic anatomique.)
- 3° C'est une grosse vésicule. De quelle nature ? (Diagnostic étiologique.)

1° *Diagnostic topographique.*

Est-ce une tumeur d'un des organes du carrefour supérieur ?

Certaines tumeurs venues des organes voisins peuvent donner le change :

a) LES GROS REINS : — Il n'est pas rare que les cancers vésiculaires aient le contact lombaire (3 cas de nos observations). On discutera successivement :

α. Le rein flottant : On délimite assez aisément par la main abdominale le pôle inférieur du rein droit ptosé, et l'on doit rechercher à réaliser la classique manœuvre du ressaut et de l'énucléation « en noyau de cerise ».

β. Les tumeurs rénales à forme tumorale pure sans hématurie sont d'un diagnostic malaisé. Certaines grosses vésicules, avec leur contact lombaire, leur maximum douloureux en arrière dans la région lombaire, donnent absolument le change au seul examen physique. L'étude des antécédents, l'examen des urines, le cathétérisme, la pyélographie, l'uro-sélectan, sont autant de recherches indispensables pour aiguiller le diagnostic.

γ. L'hydronéphrose a pu être discutée, plus particulièrement dans les formes curieuses des néos vésiculaires réalisant l'hydropisie intermittente de la vésicule de Villard et Cotte. Dans l'observation du Docteur Charbonnel, l'hypothèse fut envisagée et l'incision opératoire orientée vers un accès possible antérieur de la région rénale.

b) LES TUMEURS PARIÉTALES. — Les tumeurs pariétales de l'hypocondre droit ont un caractère pathognomonique : nettement perceptibles quand le patient est couché, en état de relâchement musculaire, elles sont fixées, « comme enchâssées dans la paroi », lorsqu'on fait contracter les muscles en faisant asseoir le sujet, mais elles ne perdent rien de leur perceptibilité.

Dans certains cas, le diagnostic est à peu près impossible : certaines tumeurs vésiculaires propagées à la paroi suivent les mouvements de celle-ci, se désolidarisant des mouvements du foie. Mais dans ces cas extrêmes l'état général du sujet trahit l'évolution ultra-rapide du mal. La notion des antécédents biliaires prend ici toute son importance.

c) CERTAINES TUMEURS DU VOISINAGE. — Elles sont parfois à discuter :

α. Les tumeurs des épiploons. — Celles du petit épiploon, fort rares, sont d'un diagnostic impossible étant en con-

nexion intime avec la vésicule et le pédicule hépatique. Terrier et Auvray ont rapporté une observation de Ricard de tumeur épiploïque englobant la vésicule.

Les tumeurs du grand épiploon sont mates; une zone de sonorité les sépare du foie. Mobiles, on peut surtout les refouler dans le sens vertical de bas en haut (insertion de l'épiploon à l'estomac).

β. Les tumeurs du mésentère ont des caractères classiques sur lesquels Desgouttes et Ricard ont récemment insisté (*Journal de chirurgie*, 1928).

Elles siègent plus volontiers dans la région ombilicale et sont, en général, recouvertes d'une zone sonore; dans les mouvements respiratoires, elles sont indépendantes des mouvements ascensionnels du foie et la percussion délimite une zone de sonorité en écharpe entre les deux zones de matité hépatique d'un côté, mésentérique de l'autre.

d) LES TUMEURS D'ORIGINE PYLORO-GASTRIQUE. — Elles sont souvent confondues cliniquement avec les tumeurs hépatovésiculaires.

En général, la tumeur pylorique est plus médiane. Les signes fonctionnels sont ceux d'une sténose plus ou moins serrée. Les antécédents, soigneusement précisés, permettront de mettre en évidence un passé gastrique d'ulcère : douleurs survenant à horaire fixe (deux ou trois heures après le repas) avec sensation de brûlures, se manifestant sous forme de crises revenant après des intervalles de calme, caractéristiques, et se prolongeant pendant quinze jours ou trois semaines. Puis signes de dégénérescence néoplasique : anorexie, amaigrissement, fond douloureux permanent avec intrication des crises.

Le tubage sera précieux qui mettra en évidence la présence d'hémorragies occultes et l'anachlorhydrie.

L'examen radiographique, sur lequel nous n'insistons pas, prend ici toute sa valeur.

2° *C'est une tumeur du carrefour supérieur.*

De quel organe ? (Diagnostic anatomique.)

a) EST-CE UNE TUMEUR D'ORIGINE PANCRÉATIQUE ? — Les tumeurs du pancréas sont rarement perçues :

α. Le cancer de la tête du pancréas s'accompagne d'ictère; nous le retrouverons dans un prochain paragraphe.

β. Les kystes du pancréas et les pseudo-kystes sont assez fréquents. Les kystes de la tête du pancréas peuvent simuler une grosse vésicule; l'erreur classique du diagnostic d'hydrocholécyste est bien connue. Les irradiations douloureuses à droite, la possibilité d'antécédents lithiasiques viennent compliquer le diagnostic. On les différenciera par la présence de battements épigastriques (signe de Delbet), la recherche des signes d'insuffisance pancréatique (glycosurie en particulier) et surtout par la possibilité de délimiter un sillon séparant du foie la masse pancréatique immobile.

La radiographie du duodénum après ingestion de baryte montre celui-ci dilaté en cadre.

Enfin l'évolution du kyste amène la production d'un ictère qu'il faudra rattacher à sa cause.

b) EST-CE UNE TUMEUR DU CÔLON ? — On connaît la fréquence des tumeurs de l'angle colique droit; elles surviennent chez des sujets (souvent des femmes) dont l'âge est celui d'élection pour le cancer de la vésicule. La présence de coliques, de troubles du transit intestinal dans les tumeurs vésiculaires est fréquente.

L'examen physique est souvent insuffisant; les antécédents lithiasiques sont des plus importants, mais la radiographie mettant en évidence l'intégrité de la lumière intestinale, l'étude suivie du transit avec des radios en série peuvent seules redresser un diagnostic orienté vers un cancer intestinal.

Dans plusieurs de nos observations, le néoplasme colique a été envisagé et retenu comme cause probable de la tumeur : dans une observation du Docteur Lacouture, ce néoplasme

était réel, conséquence de l'extension d'un cancer de la vésicule.

c) EST-CE UNE TUMEUR HÉPATIQUE ?

α. Le foie ptosé (source possible d'erreurs) sera mis hors de cause en délimitant le bord supérieur de l'organe par la percussion.

β. Le lobule aberrant de la face inférieure du foie est fatalement confondu avec une grosse vésicule dont il a souvent l'aspect et au contact de laquelle il se trouve; seuls les signes généraux (bonne santé conservée, absence d'antécédents lithiasiques) plaideront en faveur du lobule aberrant, encore que le plus souvent le diagnostic n'ait été fait que le ventre ouvert.

γ. Le kyste hydatique du foie envisagé dans plusieurs de nos observations est à discuter, plus particulièrement dans nos régions — à proximité des Landes, le kyste de la face inférieure du foie notamment.

On pratiquera les différents examens de laboratoire (réactions de Weinberg-Parvu, de Casoni, recherche de l'eosinophilie...). Malgré tout, le diagnostic dans les formes pures est des plus malaisés.

δ. *Les tumeurs primitives ou secondaires du foie* sont d'un diagnostic impossible, à moins (ceci pour les tumeurs secondaires) qu'on ne mette en évidence le point de départ de la métastase ou qu'il ne s'agisse de formes nodulaires.

Il en est de même pour les gros foies syphilitiques ou tuberculeux.

3° *C'est une tumeur vésiculaire.*

De quelle nature ? (Diagnostic étiologique.)

α. *L'hydrocholécyste* donne une grosse vésicule tendue, lisse, les antécédents font reconnaître la lithiase. La masse a en général une consistance moins dure que le néoplasme; mais dans certains néoplasmes du col, avec intégrité du fond, la vésicule est palpée au niveau d'accumulation du liquide : l'erreur est inévitable.

Dans les formes hydropiques avec alternatives de distension et de vacuité de la vésicule, on pense fatalement à la lithiasie.

β. Les cholécystites avec péricholécystites forment des sortes de gâteaux d'empâtement diffus, de consistance difficile à définir; la cholécystographie permet de définir les ombres vésiculaires plus ou moins déformées.

Dans les formes fébriles avec plastron, crises douloureuses violentes calmées par la glace, on envisage la cholécystite aiguë, l'angiocholite, et ici l'erreur est d'autant plus grave que l'on a tendance à temporiser.

B. — DIAGNOSTIC DE LA FORME ICTÉRIQUE.

En présence d'une femme âgée, ayant des antécédents nets de lithiasie et présentant les caractères de l'ictère par rétention, la première question qui se pose est la suivante : est-ce un ictère lithiasique ou néoplasique.

La discrimination est souvent difficile : les antécédents sont les mêmes dans les deux cas, la fièvre, de règle dans la lithiasie, s'observe aussi, avec une fréquence moindre, il est vrai, dans les tumeurs de la vésicule.

Cependant, il nous semble que deux notions sont précieuses :

a) LA NATURE DES CRISES TOUT D'ABORD. — Le lithiasique éprouve des douleurs aiguës, franches, à irradiations nettes, classiques, et surtout le traitement par les opiacés, les calmants est efficace (nous avons insisté sur ce point).

Dans le cancer, les douleurs sont plus diffuses, laissant un fond douloureux après elles, sur lequel le traitement est sans effet.

L'état général est conservé, mais ici il faut s'entendre et faire au moins exception pour les calculs du cholédoque; très souvent, les malades atteints de lithiasie du cholédoque sont très amaigris, cachectiques, ayant perdu de 10 à 15 kilos, déshydratés, bref donnant l'impression de cancéreux. Notre Maître le Docteur Lefèvre a attiré notre attention à plusieurs reprises sur ce point.

b) L'EXAMEN PHYSIQUE. — Il doit, suivant la loi classique de Courvoisier-Terrier, montrer :

- α. Une vésicule grosse, distendue, dans le cas de néoplasme;
- β. Un gros foie sans vésicule perceptible en cas de lithiasé.

Certains auteurs font grand cas de cette loi : de fait, elle est souvent mise à contribution avec bonheur.

Cependant, il nous semble qu'elle comporte d'assez nombreuses exceptions et que si l'absence de dilatation vésiculaire est un argument en faveur de la lithiasé biliaire, sa dilatation n'est pas une raison décisive en faveur d'une compression néoplasique.

Malgré tout, elle reste, avec l'étude des signes fonctionnels, le meilleur guide dans la recherche des ictères lithiasiques ou néoplasiques.

Lorsque le clinicien a toutes les raisons de conclure à l'ictère néoplasique, il doit essayer de préciser le siège de la tumeur.

a) *Le cancer de la tête du pancréas* survient après une période de troubles dyspeptiques assez nets : anorexie pour les graisses, puis la viande, digestions lentes, troubles du transit, présence de graisses dans les selles.

Les caractères de l'ictère sont bien connus : outre qu'il survient souvent chez des hommes sans antécédents lithiasiques, il a une évolution progressive, inexorable, sans rémission, avec souvent hypothermie.

L'examen physique montre un foie à peu près normal et une vésicule biliaire dilatée (loi de Bard et Pic), mais de consistance plutôt rénitente.

Les différentes recherches d'insuffisance pancréatique externe ne sont pas sans intérêt.

b) *Les cancers des voies biliaires* ont des signes propres, suivant leur localisation, que Carnot résumait magistralement dès 1906 :

α. *Le cancer du cystique* n'entravera le cours de la bile dans les voies principales que si un bourgeon intra-canaliculaire, des adhérences, ou des ganglions obstruent ou compriment le cholédoque. L'ictère est tardif, la vésicule grosse dès le début.

β. *Le cancer de l'hépatique* détermine l'apparition précoce d'un ictère, la vésicule n'est pas distendue.

γ. *Le cancer du confluent* outre l'ictère par rétention détermine la distension de la vésicule (grosse vésicule séquestrée).

δ. *Le cancer du cholédoque* détermine le même tableau, mais très souvent interviennent des phénomènes fébriles dus à l'angiocholite. La vésicule est dilatée par reflux.

Le tubage duodénal reprend ici toute sa valeur :

L'obstacle étant haut placé on y retrouve les ferments pancréatiques ayant leur activité normale; la bile B est absente.

Ce même tubage nous permettra, dans une certaine mesure, de localiser le siège de certains cancers bas situés du cholédoque.

a) *Le cancer cholédocien siège au niveau de la traversée pancréatique.* — Ictère chronique et grosse vésicule sont la règle. Le tubage montre, ou bien :

- la présence de sang (parfois de cellules néoplasiques);
- la rétention du suc pancréatique;
- l'absence de lipase et de trypsine dans l'intestin,

ainsi qu'il résulte des travaux de Carnot et Libert, de Chiray et Lebon, de Chiray, de Salmon et Mlle Mercier.

Enfin, il y a dissociation cholé-lipasique.

b) *Le néoplasme ampullaire*, outre ses signes cliniques, (diarrhée sanglante et ictère) mettra en évidence par le tubage :

- la présence de sang constante;
- la présence de cellules néoplasiques;
- l'absence de dissociation cholé-lipasique.

Tout ceci est évidemment schématique et ne peut s'adresser qu'à des cas purs. En pratique, l'extension rapide bouleverse ces données et en altère considérablement la valeur.

Quant aux autres causes d'ictère par rétention (ganglions du pédicule, Oudard et Jean, de Toulon, périviscérités), elles sont plus rares et ne se révèlent qu'à l'intervention.

En résumé, le tubage duodénal donne les renseignements suivants, d'après Libert :

- a) *Cancer du pancréas* : sang, absence; lipase, absence; bile, absence.
- b) *Lithiase biliaire* : sang, absence; lipase, présence; bile, absence; dissociation cholé-lipasique.
- c) *Cancer du cholédoque* : sang, présence; lipase, présence; bile, absence; dissociation cholé-lipasique.
- d) *Cancer vatérien* : sang, présence; bile, absence; lipase, absence.

Le diagnostic des formes anormales, latentes, fébriles, etc., ne saurait être envisagé; il s'agit de cas exceptionnels qui déjouent toute hypothèse appuyée sur le plus approfondi des examens cliniques.

TRAITEMENT

De l'avis unanime de tous les chirurgiens possédant quelque expérience sur ce sujet, le cancer de la vésicule est rarement en deçà des limites des possibilités opératoires. L'intervention fait découvrir des lésions trop avancées pour que l'on puisse tenter une opération de technique relativement accessible donnant des résultats durables.

Les cas les plus heureux ne sont-ils pas en effet ceux dans lesquels la vésicule enlevée pour une lithiasc ne décèle qu'à l'examen histologique la nature néoplasique de l'affection ? Pour les autres, jusqu'ici les chirurgiens ont le plus souvent refermé après simple inventaire. Est-ce à dire qu'il n'y ait rien à tenter ?

Nous ne le pensons pas; sans doute, dans l'état actuel des choses, le diagnostic est trop tardif pour espérer intervenir avec fruit dans la majorité des cas; encore actuellement, plus de la moitié de ces néoplasmes sont inopérables; et cependant, pour certains malades, il faut faire autre chose que de la morphine à haute dose : par une opération palliative ou radicale, le chirurgien, conscient de ses responsabilités — tout en restant en accord avec la logique et l'élémentaire bon sens opératoire — pourra procurer au malade quelque soulagement, parfois même une survie appréciable.

I. — Traitement radical.

Et tout d'abord nous voulons mettre en évidence que s'il est excessivement difficile, cliniquement, d'apprécier l'extension du néoplasme, le dernier mot reste en définitive à la laparotomie exploratrice, qui seule permet de se rendre exac-

tement compte de la nature, de l'extension, du degré évolutif des lésions; c'est de leur étendue, de leur généralisation au foie ou aux territoires ganglionnaires que dépend la décision opératoire.

Aussi, à moins d'ascite évidente, de cachexie avancée ou de signes trop éloquents d'insuffisance hépatique grave, le cancer vésiculaire est justiciable de la laparotomie.

Certains chirurgiens ont délibérément rejeté tout acte opératoire à la suite des premières observations relatant les interventions pratiquées et leurs résultats lorsque existaient des conditions particulières réalisant pour eux des contre-indications absolues :

a) Pour Terrier et Auvray, une première contre-indication formelle est la non-perméabilité du cholédoque. Pour nous, nous nous rallions à l'opinion de Jaboulay : faire bénéficier un malade de l'extirpation d'une vésicule cancéreuse, autorise la création d'une fistule biliaire par l'abouchement du canal hépatique à la peau; de plus, dans nombre de cas, la résection du cholédoque peut n'être que le premier temps d'opérations de restauration par l'union de l'hépatique avec le cholédoque dans sa portion inférieure, ou de l'hépatique avec le duodénum.

b) Pour ces mêmes auteurs, une autre contre-indication existe « du fait des adhérences unissant la vésicule aux organes voisins, à l'estomac, à l'intestin, que l'extirpation de la vésicule pourrait exposer à une déchirure étendue et entraîner des complications opératoires graves ». Là, encore, à notre avis, la contre-indication n'est pas absolue. Dans une observation de Michaux, malgré l'énorme volume de la tumeur, malgré les nombreuses adhérences, malgré la résection hépatique, l'intervention fut suivie d'une guérison opératoire; Mayo-Robson fut amené dans un cas analogue à pratiquer une excision du muscle droit, une pylorectomie, une hépatectomie partielle, une cholécystectomie : deux ans après le malade vivait encore.

Dans l'observation inédite que nous rapportons plus bas,

notre maître, le Docteur Lacouture trouva une vésicule augmentée de volume avec extension de la tumeur au côlon ascendant et transverse et à une des dernières anses grêles. La malade supporta admirablement la cholécystectomie, la résection de l'anse grêle, du cæcum, du côlon ascendant et de la moitié droite du transverse. Dans le cas de vésicule adhérente aux parties voisines, ce qui doit guider le chirurgien, c'est l'état général du malade : si l'on estime le sujet trop faible, trop cachectique pour supporter une longue intervention, on ne doit pas hésiter à se borner à la simple incision de la paroi.

Une contre-indication absolue est la constatation d'une généralisation hépatique, et ici nous spécifions : la propagation par contiguïté du néoplasme au parenchyme hépatique (bords de la fossette cystique) ne doit pas interdire une exérèse radicale, car la portion du foie malade peut et doit être réséquée en même temps que la tumeur : mais ce qui doit arrêter le bistouri du chirurgien, ce sont les noyaux secondaires développés loin de la vésicule, sur le lobe gauche, la face convexe du lobe droit, etc.

Les préparatifs de l'opération sont ceux de toute laparotomie chez un hépatique. Nous ne signalons en passant que l'utilité d'un traitement antihémorragique modifiant la crase sanguine particulière de tous les vésiculaires.

L'anesthésie peut avoir son importance; le chloroforme, par son action nocive sur un foie déficient, doit être rejeté. La rachi a des inconvénients sérieux; l'éther donne toute satisfaction.

INCISION. — L'incision a son importance; il faut bien voir et avoir un accès facile sur le foie et les organes voisins.

On pourra adopter soit l'incision de Kehr II^e-manière, soit l'incision de Mayo-Robson. L'incision de Kehr en baïonnette nous semble moins recommandable.

L'incision de Sprengel ne donne pas un jour suffisant sur le côlon. Celle de Kocher qui permet un abord facile sur le bord antérieur du foie et de la vésicule ne permet pas d'at-

teindre le cholédoque dans sa portion rétro-duodénale, cependant elle permet de voir la tumeur, elle montre bien la situation de la vésicule souvent refoulée en dehors (donc inaccessible à l'incision de Kehr en baïonnette trop médiane); si par cette incision on a pu se rendre compte de l'intégrité du foie, on peut détacher de cette incision oblique (incision de Kehr modifiée ou de Mayo-Robson) une incision verticale descendant le long du bord externe du grand droit prolongée à volonté.

Le tronc étant en hyperextension, on bénéficie ainsi d'un jour considérable. Le chirurgien est à même de prendre la décision opératoire.

Plusieurs cas sont possibles :

1° *La vésicule apparaît libre* (cas exceptionnel). — Un hasard heureux a fait intervenir tout au début, le néoplasme étant encore strictement cantonné à la vésicule. Il n'existe aucune adhérence péri-vésiculaire.

Il n'existe aucun point suspect, aucune tâche étoilée ni sur le foie, ni sur le péritoine; les ganglions du hile ne sont pas engorgés.

Le doigt qui palpe sent une induration sur une étendue plus ou moins grande des parois qui glissent mal l'une sur l'autre; parfois l'induration s'extériorise sur la face séreuse par une plaque jaunâtre, une sorte de plicature cicatricielle et godronnée.

La cholécystectomie simple est de mise.

2° *Il existe des adhérences, des brides fibreuses*, qui bloquent la région sous-hépatique.

Par elles, le foie est uni à la paroi abdominale, au côlon, au duodénum, au pylore, la vésicule est englobée au milieu d'un bloc d'adhérences.

Souvent ces adhérences se laissent facilement détacher à la compresse, au doigt; si elles sont trop fibreuses on s'aidera des ciseaux, l'aiguille assurant l'hémostase au catgut fin avant la section. L'encoche vésiculaire étant repérée, on se dirige vers la fossette cystique où un plan de clivage permettra parfois de libérer le cholécyste.

Les adhérences rompues, il est indispensable d'explorer à nouveau le foie; s'il n'y a rien de suspect, on pratiquera la cholécystectomie, en réséquant la couche de tissu hépatique adhérente à la vésicule. Pareille intervention fut tentée avec succès par J.-L. Faure en 1909, à la suite de Kehr, Kümmel, etc. Au point de vue chirurgical il faut, avec Kehr, considérer le cancer de la vésicule comme un cancer du foie, Lecène écrit : « La cholécystectomie avec résection large d'un segment hépatique est la seule intervention qui puisse se défendre ».

3° *La vésicule paraît néoplasique*, le foie est intact, *mais il y a des ganglions dans le petit épiploon*. — Nous avons vu qu'elle était l'extension ganglionnaire du cancer vésiculaire et l'importance en l'occurrence des ganglions de la chaîne duodéno-pancréatique postérieure.

Ici la cholécystectomie ne suffit plus; il faut la combiner à l'extirpation des ganglions et de tout le tissu cellulaire qui les environne : c'est une véritable cholécystectomie élargie, avec curage ganglionnaire comparable à l'hystérectomie type Wertheim (Guibal).

Clermont a préconisé une technique personnelle dont voici le principal :

Après décollement duodéno-pancréatique de Wiart, on dissèque le feuillet antérieur du petit épiploon au-devant du cholédoque, depuis le cystique jusqu'à l'artère hépatique, enlevant en même temps que la séreuse le tissu conjonctif et grasseux dans lesquels se trouvent des amas du tissu lymphatique; on isole également le feuillet postérieur de la face postérieure de la veine porte. On extirpe alors le long du cholédoque les ganglions de l'hiatus duodéno-pancréatique, les ganglions (2 en général) logés à gauche de l'artère hépatique, au niveau du bord supérieur du duodénum, derrière le feuillet antérieur du petit épiploon; on énuclée sur la face postérieure du duodénum et du pancréas les ganglions de l'arcade vasculaire duodéno-pancréatique et si possible le ganglion situé au contact de la mésentérique supérieure.

La dissection du cholédoque doit être complète. Pareille

intervention est pleine de difficultés, et l'hémostase en particulier en paraît délicate. Nous n'avons pas trouvé d'observations où elle ait été tentée *in vivo*. Les bases théoriques en sont rationnelles; comme pour les tumeurs de l'estomac et des autres viscères, l'ablation du néo de la vésicule doit théoriquement poursuivre le mal jusque dans ses étapes ganglionnaires : pratiquement, en pareil cas, mieux vaut refermer ou se contenter d'une opération palliative.

4° *Cancer de la vésicule ayant mordu sur le foie.* — Kehr considère le cancer de la vésicule comme un cancer du foie; de fait, très souvent, on devra considérer comme suspecte la zone de tissu cellulaire séparant le parenchyme hépatique de la vésicule. Parfois des noyaux blanchâtres plus ou moins volumineux apparaissent autour de l'échancrure cystique, première étape de l'extension d'un cancer du fond de la vésicule.

Dans ces cas, il faut se résoudre à la cholécystectomie avec résection du tissu hépatique. Kehr conseille de faire une résection cunéiforme par deux incisions latéro-vésiculaires passant à deux centimètres environ en dehors des limites appréciables du mal (le bistouri électrique ou le thermocautère sont fort utiles). Ces incisions pénètrent dans la masse du foie et en convergeant se rejoignent, au-dessus de la vésicule qui se trouve détachée en même temps que le coin de tissu hépatique.

On pratique la ligature et la section du pédicule cystique et l'on assure l'hémostase de la plaie hépatique.

On pourra s'y prendre de plusieurs façons :

a) Si la brèche est de peu d'importance, l'accolement des surfaces cruentées s'obtient assez aisément à l'aide de points en U, passés à l'aiguille mousse, en utilisant un très gros catgut, en chargeant une large épaisseur de tissu et en serrant avec lenteur et modération (travaux de Auvray).

b) Si la brèche est plus large, on aura recours au capitonnage par les points en U et en interposant auparavant une lame d'épiploon dans la plaie à la façon de Vautrin.

Certains chirurgiens sont allés plus loin : Chiasserini a fait une résection de la vésicule et du lobe de Riedel complètement envahi. L'hémostase fut assurée par quelques ligatures et des lambeaux empruntés au ligament suspenseur. Le résultat opératoire fut bon : mais le malade n'eut qu'une survie de quelques mois.

Polizzi a publié une observation analogue en 1931. Dans ces cas, le drainage sera assuré par des mèches de gaze réalisant une sorte de Mickulicz.

Dans ces cholécystectomies élargies, avec résection du foie, les hémorragies ne sont pas particulièrement redoutables, contrairement à ce qui a lieu dans les cas de cancer de la voie principale. En 1909, Quénu, sur 93 cas de néoplasmes traités par l'opération radicale, ne note qu'une seule fois, un cas de mort par hémorragie.

5° *Dans des cas complexes, le néoplasme envahit les voies biliaires.* — Parfois, par contiguïté, le cancer (celui du col le plus souvent) envahit le cystique et s'étend jusqu'au confluent hépato-cystique.

S'il s'agit d'un malade encore vigoureux, on pourra tenter la cholécystectomie avec résection du cystique et du cholédoque, à l'instar de ce que fit Lecène en 1908. On pourra drainer la bile à l'extérieur, la dériver par une anastomose ou procédé plus aléatoire — et bien périlleux — reconstituer, ainsi que le proposait Kehr, les voies biliaires par un des nombreux procédés préconisés pour les lésions congénitales ou aplasiques cicatricielles.

Nous verrons ultérieurement les résultats immédiats et éloignés et la mortalité opératoire de ces interventions.

II. — Opérations palliatives.

Ici le cancer se présente dans des conditions anatomo-cliniques telles qu'on ne peut songer à une exérèse radicale. Il ne s'agit donc pas de faire une ablation de tumeur qui

ne mènerait à rien, mais des accidents de divers ordres peuvent nécessiter une opération palliative.

a) Par son extension au pylore ou au duodénum, le cancer est souvent justiciable d'une gastro-entéro-anastomose. On remédiera ainsi à des sténoses graves et on fera bénéficier le malade d'un bien-être non négligeable.

b) Les occlusions par propagation au transverse, à l'angle colique droit, conduiront le chirurgien à faire tantôt un anus contre nature, tantôt une entéro-anastomose du côlon ascendant au côlon transverse gauche.

c) Dans certains cas, à la perforation de la vésicule cancéreuse ont succédé des signes de suppuration de la paroi, de péricholécystite suppurée ou de péritonite généralisée. Devant ces accidents graves, qui commandent l'intervention d'urgence, on pratiquera un drainage de la vésicule. Celle-ci ne pouvant être amenée à la paroi abdominale, on pratiquera le drainage à la Poppert, ainsi que le fit notre maître, M. le Docteur Charbonnel, dans l'observation que nous rapportons plus loin.

Il nous reste à parler de la cholécystostomie : dans quels cas l'emploierons-nous ?

Lorsqu'on se reporte aux statistiques de cancers vésiculaires opérés, on voit que la taille vésiculaire est loin d'être aussi bénigne que dans la lithiase. Elle donne souvent une mort rapide par *shock* ou hémorragie : elle a donc des indications limitées.

Lorsque la laparotomie aura été pratiquée, ou bien on tentera l'opération radicale en faisant courir, d'une façon rationnelle, sa chance au malade, ou bien, s'il n'y a aucun signe de rétention biliaire, on refermera l'abdomen sans rien faire d'autre : « la cholécystostomie doit être réservée aux cas où il existe de l'infection et de la rétention » (Cotte).

La vésicule, ici encore, ne pourra être amenée à la paroi à cause des adhérences; on fera la stomie à distance. Dans ces conditions — et quoi qu'en dise Mayo-Robson — il n'est pas douteux qu'elle procure un soulagement réel au malade;

sans doute, on risque l'envahissement secondaire de la paroi; à ceci, il nous sera aisé de répondre que la généralisation au foie et au péritoine se fait avant cet envahissement pariétal. A un malade qui souffre, on ne peut refuser le soulagement qu'elle procure.

Mayo a récemment proposé de combiner la curiethérapie au traitement chirurgical : le ventre ouvert, en cas de lésions trop étendues pour pratiquer l'exérèse totale, il faudrait, après cholécystostomie, introduire dans la vésicule un tube de radium agissant directement sur le foyer initial.

La radiothérapie profonde a été tentée à plusieurs reprises (Clinique Mayo) sans grande efficacité marquée sur l'évolution. Son emploi nous en paraît délicat eu égard aux complications possibles en cas de lésions inflammatoires si fréquentes.

MORTALITÉ OPÉRATOIRE. — RÉSULTATS.

La mortalité opératoire est très élevée. En dehors de la statistique exceptionnelle de Quénu, en 1909, qui a recueilli 23 cholécystectomies pour cancer avec une seule mort (soit 4,5 p. 100), elle oscille entre 20 et 50 p. 100.

Nous faisons remarquer, d'ailleurs, qu'elle dépend beaucoup plus, à notre avis, de l'état général et hépato-rénal du sujet que du genre d'interventions pratiquées. Si l'on s'en tient aux statistiques, la résection du foie n'aggrave pas le pronostic.

Sur 58 cas d'extirpation de néoplasmes vésiculaires, 37 cholécystectomies ont donné 8 morts, soit 21,5 p. 100; 6 opérations complexes ont donné 2 morts, soit 33 p. 100; 15 cholécystectomies avec résection du foie ont donné 2 morts, soit 13 p. 100 (Cotte).

Terrier et Auvray, en 1901, sur 34 cholécystectomies, ont 8 morts immédiates, soit 23 p. 100.

Cotte, dans sa thèse, réunit en 1908 36 cas nouveaux avec 9 morts, soit 35 p. 100.

Brutt (de Hambourg) publie 43 interventions relevées jusqu'en 1921 avec 34 décès postopératoires (79 p. 100). On pratiqua 19 cholécystectomies, 7 opérations palliatives et 18 laparotomies exploratrices.

J. Munro (Boston) signale, en 1908, 5 morts rapides sur 6 cancers opérés.

Par contre, de 1907 à 1921, les résultats de la Clinique Mayo sont remarquables :

38 cholécystectomies donnent une mortalité opératoire de 2,5 p. 100;

46 laparotomies exploratrices donnent 7 morts, soit 15 p. 100.

La mortalité opératoire est imputable au choc, à l'hémorragie dans les cholécystectomies, à la syncope. Souvent une septicémie avec localisation pulmonaire a été notée dans plusieurs observations.

RÉSULTATS ÉLOIGNÉS.

Le pronostic éloigné de la cholécystectomie, avec ou sans résection hépatique, reste sombre, mais il laisse quelques belles survies.

En totalisant les 34 cas de Terrier et Auvray, les 23 de Quénu, les 36 de Cotte et les 25 de Riedel, nous arrivons à un ensemble de 118 dont 77 ont été suivis; parmi ceux-ci 7 ont eu une survie supérieure à un an.

Voici quelques survies plus appréciables :

2 cas de plus de 2 ans (Kümmel, Mayo-Robson);

4 cas ont donné 2 ans 1/2 (Körte, 2 cas; Czerny, Potel);

1 cas donne 3 ans (Wörner);

1 cas donne 4 ans (Kümmel).

Kümmel et Körte ont eu chacun une survie de 5 ans.

Tédenat, sur 5 cancers opérés, a une survie de 4 ans.

Kehr, en 1913, sur une centaine d'opérations pour néos, ne signale que 5 résultats durables (soit 5 p. 100).

Smithies, sur 23 cancers opérés en 1919, n'obtient que 2 guérisons prolongées.

Enfin, dans les statistiques plus récentes, nous trouvons :

Brutt, en 1921, publie 3 survies de 3, 8 et 17 ans, sur 43 opérations.

Magoun et Renshaw, à la Clinique Mayo, de 1907 à 1921 ont noté 14 survies de 2 ans et plus sur 38 cholécystectomies, soit 36,8 p. 100, alors que, sur 46 laparotomies exploratrices, un seul malade vivait encore 2 ans après.

En 1931, sur les 14 survivants, la moitié était encore en vie, avec un résultat éloigné d'au moins 6 ans, soit 8,3 p. 100.

3 avaient été cholécystectomisés;

1 avait eu, en plus, une gastro-entérostomie;

1 avait eu, outre la cholécystectomie, un drainage du cholédoque.

Ainsi, dans le court espace de quelques années, le progrès n'est pas négligeable. Devant ces résultats, bien qu'ils soient encore trop peu nombreux, le chirurgien pourra modifier l'impression de pessimisme ressentie à la lecture des traités classiques : « Si l'on était sûr du diagnostic, écrivait Lecène, il serait préférable de s'abstenir, tant sont médiocres les résultats opératoires ». Et cependant, loin de se laisser aller au découragement, ne peut-on espérer réaliser en matière de cancer vésiculaire les progrès sensibles obtenus par ailleurs ? Pour nous, nous aimons à penser qu'avec une technique mieux réglée, en opérant tôt et largement, les tentatives de cure chirurgicale du cancer de la vésicule ne resteront pas vaines.

Actuellement, malgré les améliorations indéniables, tant au point de vue opératoire pur qu'au point de vue diagnostic, nous sommes encore trop souvent désarmés devant une affection dont le début est insidieux, latent, et qui ne se manifeste qu'à un moment où les possibilités de thérapeutique radicale sont périmées...

Et ici, nous revenons au chapitre de l'*Etiologie*, où nous n'avons mis en évidence que les 9/10 des cancers de la vési-

culé se développent sur les vésicules anciennement lithiasiques. Traiter la vésicule calculeuse, c'est ainsi réaliser la prophylaxie d'une affection redoutable, et ceci nous conduit à envisager la possibilité de ce que l'on a appelé la prophylaxie du cancer de la vésicule.

III. — Traitement préventif.

Dans les *Annals of Surgery* de 1931, Graham écrivait : « It is an astonishing fact that little or no emphasis has been placed upon the possibility of the prevention of cancer of the gall bladder. » De fait, l'auteur américain semble méconnaître les notions solidement établies en France. Après Pauchet, pour qui « toute vésicule calculeuse doit être enlevée », Papin ne disait-il pas en 1929 : « Tout l'intérêt thérapeutique réside dans le traitement préventif. »

Mocquot, en 1913, résumant l'opinion de ses maîtres, Lejars, Gosset, Desmarest, écrivait :

« Le traitement médical de la cholécystite calculeuse, dont le but est l'immobilisation des calculs dans la vésicule, expose à des complications graves : migration secondaire dans les voies biliaires principales, occlusion intestinale ou pylorique, péritonite, cirrhose biliaire et, surtout, *dégénérescence cancéreuse*. »

Ainsi s'affirme nettement la notion de prophylaxie du néoplasme vésiculaire. L'étude, faite antérieurement, de sa fréquence manifeste dans les statistiques citées est des plus démonstratives. D'autre part, à mesure que les opérations radicales sont plus fréquentes dans le traitement des vésicules lithiasiques, le cancer se raréfie : Cette notion est bien mise en évidence dans le relevé de Krahenbühl des opérations pratiquées à la Clinique de Bâle (Courvoisier).

de 1890 à 1900, on trouve 17 cancers;

de 1901 à 1910, 16;

de 1911 à 1919, 9 seulement.

La question se pose, en définitive, de savoir le risque que

court un malade cholécystectomisé pour lithiase, comparé à la possibilité de dégénérescence d'une vésicule laissée en place.

Avec les soins préopératoires, l'examen soigneux du malade, la technique mieux réglée, la cholécystectomie pour vésicule calculeuse, sans être une opération aussi bénigne que l'appendicectomie, a cependant un bon pronostic immédiat. En dehors de tout accident infectieux aigu, sa mortalité, pour Lecène et Leriche, est de 1 à 2 p. 100; Crile (1923), sur 1.235 opérations sur les voies biliaires, arrive à une mortalité de 2,3 p. 100; Eardmann, en 1910, atteint 4 p. 100; Truesdale (1921), 2,3 p. 100; Goodwin, 3,3 p. 100; Hormans (1921), 3,3 p. 100; Moore (1921), 5 p. 100; Marty (1923), sur 229 cholécystectomies, a une mortalité de 1,7 p. 100; Santee (1931), sur 299 cholécystectomies, atteint 6,3 p. 100; Hitzrott et Cornell accusent 7,2 p. 100 sur 400 cas; Davis (1928), sur 300 cholécystectomies, atteint 8 p. 100 jusqu'en 1921. De 1921 à 1931, 156 nouvelles cholécystectomies donnent 3,73 p. 100 de morts. Graham, dans les cas simples a 1 p. 100, et dans les cas difficiles (angiocholites, lithiase du cholédoque associée), 3 p. 100.

Les statistiques allemandes varient de 1,8 p. 100 à 7 p. 100; les statistiques françaises sont sensiblement égales.

Notre maître, le Docteur Lefèvre, a pratiqué 171 cholécystectomies simples avec 3 morts, soit une mortalité de 1,7 p. 100. 22 fois il fit la cholécystectomie avec drainage du cholédoque, avec 6 morts (3 néoplasmes, une angiocholite et dans 2 cas insuffisance hépatique aiguë avec bile blanche).

Or, d'après Graham, le risque de dégénérescence néoplasique par rapport à la mortalité opératoire par cholécystectomie est de l'ordre de 1 à 3. Pour Slade, le rapport est inversé et il va — chiffre considérable — de 3 à 1.

Ainsi la cholécystectomie, opération à faible mortalité, quand elle est faite judicieusement, outre les avantages inhérents au but immédiat qu'elle se propose d'atteindre, s'avère comme le traitement préventif du cancer. Aux nombreuses

raisons qui la motivent, il convient de faire une place plus grande à cette prophylaxie dont beaucoup ne saisissent encore pas la nécessité, persuadés de la rareté du cancer de la vésicule.

Nous rappellerons, en terminant ce chapitre, que certains se sont élevés, au nom de la physiologie, contre les exérèses de la vésicule et ont voulu donner à la cholécystectomie une place qui, pour nous, doit être secondaire; et ceci pour deux raisons qui intéressent au premier chef le sujet que nous traitons :

la première est la mortalité relativement plus élevée de la stomie (même en tenant compte de ce qu'elle s'impose dans certains cas où la cholécystectomie s'avère périlleuse) (mortalité variable de 2 à 5 p. 100);

la seconde est qu'elle laisse subsister les risques de la dégénérescence (cas de Tavernier, de Goullioud) et, parfois, évoluer un cancer déjà éclos histologiquement : « Il est certain, dit Pauchet, que si l'on examinait systématiquement toutes les vésicules enlevées, un certain nombre d'entre elles montreraient du cancer au début. » Ce cancer, nous en savons la relative fréquence; nous en avons décrit les modalités du début, souvent latentes cliniquement et souvent cachées à l'acte opératoire. Dès lors, n'est-il pas logique de lui appliquer, à l'instar de ce que l'on fait partout pour l'ulcus gastrique, l'opération préventive en traitant la lithiasé comme une lésion précancéreuse !

OBSERVATIONS

Nous avons recueilli dans les différents services de nos maîtres des hôpitaux 13 observations. Certaines ont été publiées ou sont mentionnées dans la thèse de Fourestey, 9 sont inédites.

Nous les avons groupées suivant l'aspect clinique réalisé :

- Forme tumorale : 3;
- Forme ictérique : 3;
- Forme lithiasique : 2;
- Forme intestinale : 2;
- Forme pylorique : 1.

Notre maître, le Docteur Lefèvre, nous a fourni 9 observations inédites, que nous rapportons en addendum, ce qui nous donne au total : 6 formes tumorales, 7 formes ictériques, 6 formes lithiasiques, 2 formes intestinales, 1 forme pylorique.

I. — Forme tumorale.

OBSERVATION I (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur CHAVANNAZ.)

Mme X..., 58 ans, entre dans le service au début de juin 1932 pour une tumeur de la région sous-hépatique.

Le début apparent remonte à quinze jours environ : des troubles intestinaux sont apparus brusquement, caractérisés par une constipation opiniâtre, alors que jusque-là la malade allait régulièrement à selle. Des coliques surviennent à intervalles réguliers, avec douleur mal localisée, diffuse. Les selles ne contiennent ni sang, ni peaux, ni glaires.

Les antécédents ne dénotent rien de saillant : la malade a toujours eu jusque-là une excellente santé. Elle a un enfant bien portant; elle a eu un curettage pour fausse couche.

Pas d'antécédents de lithiase.

A l'examen : La palpation de l'hypocondre droit non douloureux montre la présence d'une tumeur ovoïde, dure, un peu irrégulière, à la partie supérieure de l'hypocondre, mate à la percussion.

Pas d'ascite. La rate n'est pas percevable. Rien par ailleurs.

Plusieurs examens radiographiques sont pratiqués, dont voici le compte rendu :

1° *Estomac*. — Au remplissage au moment de l'examen, léger degré de phrénospasme : formation d'une image gastrique un peu déformée par la compression de l'angle splénique, se modifiant d'ailleurs au cours de l'examen.

Courbures nettes, souples, sans image pathologique. On note une ébauche de stase au niveau de la traversée duodénale. Se prolongeant jusqu'au niveau de l'angle duodéno-jéjunal :

Evacuation un peu ralentie au cours de l'examen.

Six heures et demie après : Estomac et anses grêles vides.

Le cadre colique est injecté jusqu'au niveau de la portion terminale du côlon descendant. A signaler une ptose surtout marquée de l'angle splénique.

2° *Lavement baryté*. — Formation d'une image colique normale. La tumeur, palpable, se projette au niveau de la portion initiale du côlon transverse.

Pas d'image lacunaire au niveau du gros intestin, la mobilisation de la masse entraîne un peu du gros intestin.

3° La cholécystographie après ingestion de tétraïode ne montre pas la vésicule.

Différents examens de laboratoire pratiqués donnent les résultats suivants :

Réaction de B.-W. et de Meinicke dans le sang : négatives.

Cholestérol : 2 g. 19. Urée : 0,18.

Numération globulaire : Hématies, 4.500.000. Leucocytes, 8.000.

Taux d'hémoglobine : 90 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléés, 65 p. 100;

Lymphocytes, 31 p. 100;

Grands monos, 4 p. 100.

Urines : ni sucre, ni albumine. Pas d'acétone.

Opération le 8 juin 1932 (Prof. Chavannaz). — Anesthésie : éther.

Incision latéro-transversale droite. Après ouverture du péritoine, on trouve une vésicule biliaire de la grosseur d'un citron, de couleur rouge, à surface irrégulière et bosselée. Elle est très adhérente au foie, au niveau duquel on sent des nodules néoplasiques extrêmement durs.

On fait une biopsie et l'on referme sans drainage.

Examen histologique (Dr Nadal). — La tumeur est un cancer épithélial évident, d'une structure franchement atypique et d'aspect carcinoïde classique. Il existe des points hémorragiques, mais pas de nécrose.

Suites opératoires. — Bonnes d'abord; ablation des fils d'argent au quinzième jour. Le soir même, à 23 heures, mort subite par embolie. Pas d'autopsie.

OBSERVATION II (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur CHAVANNAZ.)

Mme X..., 68 ans, entre dans le service en mai 1932, pour une tumeur de l'hypocondre droit.

Le début clinique apparent, mal précisé par la malade, semble remonter à quatre mois. A cette date, elle éprouve des douleurs tantôt vagues, tantôt lancinantes dans l'hypocondre droit, sans horaire précis, à irradiation diffuse. Pas de phénomènes digestifs.

Jusque-là, santé excellente. Pas de lithiase antérieure. Deux enfants bien portants.

A l'examen : Femme ayant conservé un état général assez bon.

La palpation de l'hypocondre droit montre l'existence d'une tumeur arrondie, lisse et rénitente. Cette tumeur, mate à la percussion, emplit tout l'hypocondre droit, s'étendant jusqu'à la fosse iliaque droite.

Pas d'ascite. Rien par ailleurs.

Examen radiographique. — L'examen sans préparation montre une masse allongée, elliptique dans la région hépato-vésiculaire

Le lavement baryté injecte le cadre colique; le cæcum est distendu. Par contre, l'angle colique droit s'estombe à peine; la portion initiale du transverse est très nettement diminuée de volume. L'ensemble donne l'image d'une compression de l'angle droit et de la portion initiale du transverse.

Le laboratoire fournit les résultats suivants : B.-W. négatif. Réactions de Weinberg et de Casoni négatives. Urée dans le sang, 0,15.

Numération globulaire : Hématies, 2.900.000; leucocytes, 26.200. Taux d'hémoglobuline, 60 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléés, 96 p. 100;

Lymphocytes, 6 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Grands monos, 2 p. 100.

Urines : albumine, 0; sucre, 2 g. 10; acétone, 0.

Opération le 8 juin 1932 (Prof. Chavannaz). — Anesthésie générale à l'éther. Laparotomie latérale droite : on ouvre une poche purulente adhérente à la paroi, on aspire 2 litres environ d'un pus hémorragique. On peut alors explorer la poche, qui se révèle être la vésicule, considérablement augmentée de volume et contenant un grand nombre de calculs noirs à facettes.

La paroi vésiculaire est le siège de végétations friables, exubérantes, qui font porter le diagnostic de cancer consécutif à une vieille lithiase. Marsupialisation.

Suites opératoires. — La malade est emmenée mourante, le lendemain, par sa famille.

Examen histologique (Dr Nadal). — Les tissus examinés sont absolument nécrosés : il n'en reste que quelques bribes conservées; elles paraissent suffire cependant pour confirmer le diagnostic de cancer épithélial. L'aspect est tout à fait atypique : on ne trouve pas d'apparence cylindrique ou glandulaire.

OBSERVATION III (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PAPIN.)

Mme X..., 67 ans, entre dans le service le 7 mai 1932 pour une tumeur du flanc droit.

Cette tumeur semble être apparue depuis trois mois environ. Ayant d'abord le volume d'une mandarine, puis augmentant progressivement de volume, sans phénomène douloureux.

Cependant, depuis un mois, la masse est devenue légèrement douloureuse, douleur apparaissant spontanément, augmentée par les efforts et la station debout. Le repos au lit la fait disparaître. C'est surtout une impression de constriction, de poids, qui gêne suffisamment la malade pour l'empêcher de travailler.

Depuis un mois, la malade accuse un état d'asthénie progressif; l'amaigrissement atteint 4 à 5 kilos. La perte de l'appétit est complète.

Il n'existe, par ailleurs, aucun signe d'obstruction intestinale; les urines sont normales, les selles normalement colorées, sans glaire, ni sang.

Les antécédents révèlent l'existence de crises douloureuses survenues il y a huit ou neuf ans et rappelant le tableau clinique de la colique hépatique; douleur à début brusque à droite, dans la région hépato-vésiculaire, irradiée à l'épigastre, à l'épaule droite (douleur en bretelle), au niveau des dernières côtes, s'accompagnant d'un ictère à début progressif, à accentuation régulière, à régression rapide, avec teinte jaune des téguments, urines foncées, matières décolorées. Ces douleurs disparaissent au bout de quatre à cinq heures, laissant subsister un endolorissement de toute la région sous-hépatique.

Ces crises surviennent très irrégulièrement : tantôt tous les cinq ou six jours, tantôt tous les deux ou trois mois. La dernière crise remonte à quinze jours.

La malade a eu 2 enfants; elle n'a pas eu d'autre affection.

A l'examen, on constate la présence dans la région hépatique, au-dessous du rebord costal et descendant dans le flanc droit, d'une

tumeur très dure, ayant le volume d'une tête de fœtus, avec quelques bosselures. Elle semble se continuer avec le rebord hépatique, mais elle ne se mobilise pas à l'inspiration profonde.

En arrière, elle paraît avoir le contact lombaire. Le reste du foie n'est pas augmenté de volume.

Pas d'ascite. Rien par ailleurs.

Nous n'avons pu avoir de renseignements sur les examens radiographiques.

Opération le 12 mai 1932 (Prof. agrégé Papin). — Anesthésie générale à l'éther. Dès l'ouverture du ventre, on trouve une masse hépatique donnant l'impression d'un kyste hydatique. Au-dessous, la vésicule apparaît énorme, à parois épaissies, rugueuses : la palpation décèle la présence de calculs. On pratique la cholécystectomie. La vésicule ouverte montre la présence de nombreux calculs à facettes occupant la partie médiane. Les parois de la vésicule sont tomenteuses, occupées par des masses néoplasiques, friables, et s'étendant à toute la vésicule. Drain et mèche. Le kyste hydatique a été ouvert et capitonné.

Suites opératoires. — Il se développe une fistule biliaire qui affaiblit la malade; celle-ci est emmenée par sa famille quelques jours après.

Examen histologique (Prof. Sabrazès). — Epithélioma cylindrique très envahissant, à stroma très développé.

OBSERVATION IV.

(Citée dans la thèse de FOURESTY; communiquée par M. le Professeur agrégé PAPIN.)

Mme X..., 65 ans, adressée dans le service par son médecin pour tumeur de la région sous-hépatique.

A eu une première crise douloureuse de « coliques » il y a un an (sans précision). Depuis, quelques crises douloureuses, avec besoin urgent d'aller à la selle.

A l'examen : Tumeur sous-hépatique du volume du poing, assez mobile, paraissant indépendante du foie.

La radio ne montre rien d'anormal au point de vue intestinal, ni au point de vue vésiculaire : pas de calculs visibles. Pas d'ictère. Urines normales. Bon état général.

On porte le diagnostic de néo de l'angle colique et on conseille l'intervention.

La malade revient six mois après : état beaucoup plus grave; depuis sept semaines, ictère progressif par rétention, sans rémission, avec matières mastie, urines foncées, prurit.

A la palpation : La tumeur, du volume des deux poings, remplit le flanc droit et empiète sur le foie, sur lequel elle semble se prolonger et se fixer, tandis que la partie inférieure est relativement mobile. Dureté ligneuse, quelques bosselures.

Une radiographie pratiquée par le Professeur Réchou élimine nettement le côlon et fait penser à une grosse vésicule.

Amaigrissement. Asthénie.

Urée, 0,53. Pas d'albumine.

Opération le 8 décembre 1925 (Prof. ag. Papin). — Anesthésie générale : éther. Laparotomie exploratrice verticale sur le bord externe du grand droit. On trouve une grosse masse néoplasique de toute la vésicule biliaire, d'aspect blanchâtre par endroits et très dure. Le foie, envahi de proche en proche, présente de gros noyaux bosselés. L'intestin, collé au-devant, est normal. Présence d'ascite de coloration jaunâtre.

On referme après avoir pris un fragment de la paroi vésiculaire.

Suites opératoires. — Guérison sans incident; la malade part chez elle.

Examen histologique (Dr Bonnard). — L'examen microscopique du fragment est rendu malaisé par une insuffisance de fixation difficilement explicable. Ce fragment est constitué par une masse collagène, dans laquelle sont creusées des cavités irrégulières à contenu pulvérulent, amorphe et monochrome. Dans certaines, on peut reconnaître de vagues silhouettes cellulaires, mais trop indécises pour les identifier.

En somme, dystrophies cellulaires, constatation insuffisante pour affirmer un diagnostic de néoplasme, mais que peut étayer un diagnostic clinique et macroscopique.

OBSERVATION V (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Docteur CHARBONNEL.)

Forme tumorale à début pseudo-lithiasique.

Mme X..., 65^r ans, entre en clinique au mois d'octobre 1924 pour crises douloureuses de la région hépatique.

Cette malade aurait souffert un an auparavant de l'hypocondre droit. Déjà, à ce moment-là, on aurait constaté la présence d'une grosseur (?), qui, par la suite, aurait diminué.

Les douleurs ont repris dix jours avant l'entrée de la malade : crises douloureuses, avec paroxysmes (sans irradiations précisées). L'examen permet de constater la présence, dans la région sous-hépatique, d'une tuméfaction dure, mobile et dont la matité se continue avec celle du foie. En arrière, on observe le contact lombaire. La palpation est légèrement douloureuse.

Pas d'élévation de température, pas d'ictère, pas d'ascite. Les bases sont un peu congestionnées; quelques intermittences cardiaques.

Recherches de laboratoire. — La radiographie, sans préparation, montre un foie augmenté de volume.

Le cathétérisme urétéral ne donne rien d'anormal (urines normales chimiquement et cytologiquement).

La pyélographie ne décèle aucune image suspecte.

La réaction de Weinberg, la recherche de l'éosinophilie, sont négatives.

La constante d'Ambard est de 0,040; le taux de l'urée sanguine oscille à 0,23.

On porte le diagnostic de tumeur hépatique ou peut-être rétro-péritonéale; la malade est préparée à l'intervention (sérum glucosé, digitaline).

Intervention le 8 novembre 1924 (Dr Charbonnel). — Rachianesthésie au niveau de ₁₁ : 0 cg. 08 de syncaïne à 4 p. 100 Excellente anesthésie.

Incision transversale de Bazy; ouverture exploratrice du péritoine; on trouve une masse intrapéritonéale constituée par un magma adhérent au bord antérieur du foie; celui-ci présente de grosses granulations.

Peu à peu, en isolant et en libérant les adhérences, on arrive à ouvrir le fond de la vésicule, très épaissie, collée par toutes ses parois, extraction d'une centaine de calculs cholestériniques à facettes.

Suture protectrice de l'épiploon, épaissi au péritoine. Drain et mèche dans la vésicule; mèches périvésiculaires. Constitution d'un trajet entre le fond de la vésicule, très éloignée de la paroi et inextériorisable (Drainage à la Poppert). Suture en 3 plans et fils de bronze.

Examen histologique (D^r Bonnard). — On remet au laboratoire un fragment provenant du fond de la vésicule : épithélioma atypique d'origine cylindrique.

Suites opératoires. — Quelques douleurs hépatiques; crises hémorroïdaires, mais pas de température. Ablation des mèches au 14^e jour; gros écoulement biliaire persistant pendant vingt-quatre jours.

En décembre (1 mois après), persistance des douleurs; congestion des bases.

La plaie cicatrise; il persiste une fistule muqueuse. Cachexie progressive, mais lente.

Décès le 26 février 1925, quatre mois environ après l'intervention.

II. — **Forme ictérique.**

OBSERVATION VI (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur BÉGOIN.)

Mme C..., âgée de 56 ans, vient consulter en janvier 1932 pour les troubles suivants :

Depuis un an environ, elle éprouve des phénomènes douloureux

dans la région vertébrale, au niveau de la 3^e et de la 4^e vertèbres dorsales, survenant brusquement pendant deux ou trois minutes et présentant une irradiation en ceinture très nette. Ces douleurs surviennent fréquemment, capricieuses et sans horaire appréciable.

Pendant les premiers mois qui suivirent, la malade ne présentait aucun signe de rétention biliaire; les muqueuses étant de coloration normale, les selles et les urines l'étant aussi.

Vers le 15 décembre 1931, un ictère apparaît, progressif, sans évolution fébrile, mais s'accompagnant de démangeaisons très vives. Les matières sont décolorées. Les urines très foncées, acajou. L'état général périclité : asthénie, amaigrissement de plusieurs kilos, constipation opiniâtre.

Depuis l'apparition de l'ictère, les douleurs ont disparu.

Dans les antécédents, on ne relève aucun signe de lithiasé. La malade a eu une excellente santé jusqu'en janvier 1931. Elle a 3 enfants bien portants. Aucun antécédent spécifique avoué.

A l'examen : Le foie déborde de 2 à 3 travers de doigt les fausses côtes et présente une masse indurée au niveau, mais un peu en dehors de la vésicule; on envisage la possibilité d'un cancer secondaire du foie; l'exploration des différents organes vient à l'encontre de cette hypothèse. L'examen approfondi montre l'intégrité des seins, des organes génitaux, de l'estomac, du rectum.

On élimine comme peu probable la possibilité d'une lithiasé hépatique et on retient comme plus probable l'existence possible d'un cancer de la tête du pancréas. De toute façon, la laparotomie s'impose.

Intervention le 3 février 1932 (Prof. Bégouin). — Anesthésie générale au mélange B.

Incision de Kehr II^e manière.

La vésicule apparaît tout de suite distendue avec des adhérences marquées au niveau du fond. Cystique et cholédoque sont englobés dans une masse dure, du volume d'un macaron irrégulier; la consistance de cette masse est celle d'un néoplasme; à deux reprises, l'aiguille enfoncée au centre de la tumeur ne perçoit pas la sensation caractéristique du calcul.

Dans ces conditions, après ponction, on pratique une cholécystogastrostomie. La bile retirée de la vésicule est épaisse, verdâtre.

Aucun noyau hépatique, pas d'ascite.

Redoutant une hémorragie, on ne pratique pas de biopsie de cette masse, qui semble englober artère hépatique et veine porte.

Anthéma pendant l'intervention. Aussitôt après, 500 cc. de sérum glucosé.

Suites opératoires. — Bonnes jusqu'au 7^e jour (selles colorées au 3^e jour); vers le 7^e jour, somnolence, vomissements, chute persistante de la température à 35°5. Quelques coliques.

La malade s'éteint doucement le 10^e jour, sans réaction péritonéale décelable.

OBSERVATION VII (inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé PAPIN.)

Mme X..., 66 ans. Entre dans le service pour ictère le 18 octobre 1932.

Au mois d'août 1932, Mme X... ressentit des douleurs épigastriques survenant quelques heures après les repas. Douleurs assez vagues, mal caractérisées et peu aiguës.

Le 28 août, apparition de l'ictère, avec un cortège impressionnant de signes : frisson solennel secouant tout le corps, céphalées, impression de chaleur. Douleur violentes à l'épigastre, au flanc droit, sans irradiation. Les matières sont décolorées, les urines couleur porto.

Le lendemain, l'ictère est installé. Il atteint son maximum en deux ou trois jours. Au bout de trois semaines, il régresse, le prurit qui l'accompagnait diminue.

Une recrudescence s'accuse bientôt, puis les choses restent sans accentuation pendant les semaines suivantes. Il n'y a pas de fièvre, mais la malade a maigri, a perdu ses forces : constipation rebelle.

Les antécédents ne décèlent aucun épisode antérieur analogue; aucun signe de lithiase.

A l'examen : Ictère généralisé, jaune safran.

Le foie et la rate sont normaux.

La vésicule est légèrement douloureuse à la pression; elle paraît

augmentée de volume, mais est difficile à palper, en raison de la graisse pariétale.

Examen de laboratoire. — Temps de saignement, 8 minutes (plus tard, 4 minutes). Coagulation, 8,30.

Urines: albumine, 0,01; glucose, 0; acétome, 0,03.

Pigments biliaires, forte présence.

Sédiment, urates alcalins, cellules épithéliales, leucocytes.

Préparation de la malade : hétéro-hémothérapie, sérum sous-cutané. Murphy.

Opération le 27 octobre 1932 (Prof. agr. Papin). — Anesthésie locale.

Dès le ventre ouvert, on tombe sur une grosse vésicule tendue, n'ayant pas la couleur noirâtre habituelle des vésicules distendues par obstruction du cholédoque. Les parois en sont rouges, très enflammées.

On la ponctionne par l'orifice du trocart : issue non de bile, mais de débris néoplasiques évidents. Pas de calcul à la palpation. Au confluent, induration à type néoplasique. Rien de net à la tête du pancréas.

Cholécystostomie dans la pensée qu'il s'agit de débris néoplasiques refluant dans la vésicule, en amont d'un néoplasme des voies biliaires et que la bile puisse s'écouler.

Suites. — L'ictère s'accroît, malgré l'écoulement important de la bile; la malade se cachectise et meurt chez elle, un mois après.

OBSERVATION VIII (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur CHAVANNAZ.)

Forme simulant la lithiase du cholédoque.

M. X..., 76 ans, entre dans le service de M. le Professeur Chavannaz, en juin 1930, pour ictère.

En 1929, cet homme a présenté brusquement une crise douloureuse de l'hypocondre droit, avec faibles irradiations à la pointe de l'omoplate, au niveau de l'angle costo-vertébral et de la colonne vertébrale. Pas d'irradiations à l'épaule droite. Pas de

température. Applications chaudes, puis glace (on pense à une appendicite possible). Tout s'amende en quarante-huit heures. Aucun signe d'ictère.

De novembre 1929 (date de la crise) à février 1931, le sujet, tout en jouissant d'une santé apparemment bonne, présente un amaigrissement léger : les selles sont normales; l'appétit est conservé. Fin février 1930, nouvelle crise survenue la nuit, quelques vomissements : les irradiations sont les mêmes, mais il existe de la température. Le lendemain, les urines sont foncées, les matières décolorées et l'ictère s'installe, qui va progressant. La balance accuse une perte de poids de 5 kilos.

A l'examen : Cet homme reste encore vigoureux : l'ictère est d'intensité moyenne, les conjonctives sont jaunes.

La palpation montre l'existence d'un gros foie, dont le bord inférieur se mobilise avec les mouvements respiratoires. Il déborde de trois travers de doigt les fausses côtes : on ne sent pas de tumeur, ni de grosse vésicule : à la limite externe, existe cependant une partie nettement plus grosse qui ne semble pas pathologique. La région sous-hépatique est douloureuse, très bas, jusque vers la région appendiculaire. La rate n'est pas perceptible.

Pas d'ascite. Prurit et bradycardie (55 à la minute). Pas de syndrome de la base droite.

Toucher rectal : négatif.

Examen de laboratoire :

Urée dans le sang, 0,15.

B.-W. négatif.

Numération globulaire :

Hématies, 5.100.000.

Leucocytes, 12.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléés, 74 p. 100;

Moyens monos, 14 p. 100.

Lymphos, 8 p. 100;

Grands monos, 2 p. 100;

Eosino, 2 p. 100.

Temps de coagulation : 8';

Temps de saignement : 3'30.

Radio (sans préparation). Gros foie; on ne voit pas la vésicule.

Urines : pigments biliaires, urobiline, sels biliaires.

On porte le diagnostic de lithiase du cholédoque.

Opération le 2 juillet 1930 (M. le Prof. Chavannaz). — Dès le ventre ouvert, on aperçoit la vésicule d'aspect blanchâtre, tendue, à l'extrémité de laquelle existent de grosses adhérences épiploïques. Le cystique est distendu.

Drainage de l'hépatique.

Suture pariétale en un plan.

Suites opératoires. — L'ictère fonce de plus en plus. Ni douleurs, ni fièvre. Le malade est dyspnéique, les urines sont rares, foncées. Les pansements sont souillés de bile et de sang.

Le malade meurt le 4 juillet 1930.

Autopsie. — La vésicule et le cystique sont distendus. L'hépatocolédoque est dilaté sur la moitié de sa longueur; dans le cholédoque, on trouve une masse paraissant être un vieux caillot qui n'adhère pas à la paroi (celle-ci normale). Le fond de la vésicule présente des végétations. Le foie, augmenté de volume, n'est pas envahi.

Examen histologique (débris du cholédoque : Dr Nadal). — Les débris examinés sont nettement néoplasiques. Il s'agit d'un cancer cylindrique de la vésicule (ceci confirmé par l'examen histologique des végétations du fond du cholécyste).

III. — Forme pseudo-lithiasique.

OBSERVATION IX.

(Citée par FOURESTY; due à l'obligeance de
M. le Professeur BÉGOIN.)

Mme X..., 59 ans, vient consulter le 22 avril 1925 pour des douleurs d'hypocondre droit; une radio antérieure a montré l'existence de calculs vésiculaires.

Le début de l'affection remonte à quinze ans environ : crise douloureuse du côté droit du bas-ventre survenue alors que la malade allait à la selle; douleur excessivement vive, persistant pendant une heure; pas de vomissement, pas d'irradiations.

Calme absolu pendant dix ans; à peine quelques tiraillements sous les fausses côtes droites.

Deuxième crise il y a cinq ans; douleur vive (les irradiations ne sont pas indiquées) avec fièvre et vomissements bilieux : pas d'ictère. En décembre 1924, toute la région vésiculaire est douloureuse : un médecin consulté porte le diagnostic de cholécystite calculieuse. Cachets de belladone; la radiographie montre des calculs.

Lés douleurs deviennent de plus en plus violentes : depuis quinze jours, les paroxysmes douloureux persistent sans arrêt de minuit à 7 heures du matin. Ni ictère, ni fièvre, ni constipation.

Amaigrissement de 30 livres en trois mois : anorexie.

L'hérédité lithiasique est évidente.

A l'examen, la vésicule est dure, tendue, douloureuse : le foie ne semble pas augmenté de volume, pas d'ascite.

Intervention (Prof. Bégouin). — Sous anesthésie générale (mélange B), on pratique une incision oblique au niveau des fausses côtes, avec prolongement vers la ligne médiane. La vésicule apparaît distendue, du volume d'un œuf de dinde allongé, à parois blanches, épaissies. Au niveau de son col, infiltration du type néoplasique avec plusieurs ganglions du volume d'une noisette, et sur le mésocôlon 3 à 4 noyaux de généralisation néoplasique. Un fragment est prélevé. Foie et pancréas sains. Pas d'ascite.

En face de l'impossibilité d'une ablation radicale, pensant que les douleurs sont dues à la distension de la vésicule, on vide celle-ci par aspiration (130 grammes de liquide d'aspect urine trouble, sans odeur).

La vésicule étant exclue, on incise sa face inférieure et l'on retire une vingtaine de calculs du volume variant d'un haricot à une noix muscade, à facettes très accusées, couleur noir et jaune.

Cholécystogastrostomie.

Suites opératoires. — Phlébite. Réunion *per primam*.

A la date du 20 juin 1925 : la malade a maigri; elle souffre, le foie est très gros; la température oscille aux alentours de 38° 5,

Décès le 30 juillet 1925.

Examen histologique (Prof. Sabrazès). — Epithélioma cylindrique vésiculaire.

OBSERVATION X.

(Citée par FOURESTEY; recueillie dans le service du Docteur LEFÈVRE.)

Mme X..., 54 ans, entre, le 15 juin, à l'hôpital, sur les conseils du Docteur Lefèvre, pour crises vésiculaires.

En 1926, en juillet, sans prodromes, Mme X... fut prise subitement, deux heures après le coucher, d'une violente douleur de l'hypocondre droit : douleur à type constrictif, en étau, donnant l'impression d'une griffe enserrant la partie supérieure abdominale, à maximum situé au-dessous du rebord costal, à trois travers de doigt à droite de l'ombilic. Les irradiations se font vers le creux épigastrique, en arrière de l'épaule droite, et un peu à l'épaule gauche.

En même temps, vive congestion de la face, étouffements, palpitations, tremblement, température. La crise dure toute la nuit et cesse brusquement le lendemain, vers 7 heures du matin.

Dans la journée, la malade ressent quelques douleurs légères : à plusieurs reprises, elle vomit un liquide bilieux, verdâtre, très amer, brûlant la gorge.

Après cette crise, la malade reste alitée quinze jours, avec les signes suivants : selles décolorées, conjonctives jaunes, langue rôtie, anorexie, mais pas de température.

Depuis cette époque, trois épisodes aigus (septembre 1926, janvier et mai 1927) avec mêmes symptômes, mais moins accusés (probablement sous l'effet du traitement médical institué par le Dr Dubourg), pendant lesquels les lèvres sont décolorées, couleur mastic.

Dans l'intervalle des crises, sensation de lourdeur dans l'hypocondre droit, avec quelques pointes plus vives. Selles décolorées, anorexie. La malade, qui avait fortement maigri, prétend avoir un peu repris depuis deux mois.

Dans ses antécédents : rhumatisme vertébral à 28 ans; trois fausses couches.

Examen du 17 juin 1927. — Malade présentant un assez bon état général : teint coloré, visage plein; conjonctives de couleur normale, langue un peu saburrale; pouls et température normaux. Appétit conservé. Fèces décolorées.

A la palpation : abdomen souple dans toute son étendue; douleur nette au point vésiculaire; signe de Murphy nettement positif. Pas de défense pariétale. Rien par ailleurs.

Intervention le 29 juin 1927 (D^r Lefèvre). — Anesthésie à l'éther. On trouve une masse bosselée, blanchâtre, avec dilatation vasculaire, complètement fusionnée avec la vésicule et le foie, du volume d'un abricot, de consistance dure, élastique par points. Une ponction retire du liquide louche; la paroi vésiculaire a un centimètre d'épaisseur. Par morcellement, on recueille plusieurs calculs; la vésicule est si indurée et d'aspect si franchement néoplasique qu'on ne peut songer à l'exérèse. Cholécystostomie.

IV. — Forme intestinale.

OBSERVATION XI.

(Citée par FOURESTÉY; communiquée par M. le Professeur PAPIN.)

Mme X..., 60 ans, entre le 25 décembre 1928 dans le service pour crises douloureuses du flanc droit.

Les douleurs sont survenues il y a environ huit mois : elles semblent partir de la vessie pour gagner le flanc droit; état sub-fébrile, vomissements glaireux, constipation, urines normales. Les crises surviennent à intervalles irréguliers.

Amaigrissement notable.

Le 23 décembre 1928, épisode aigu : coliques violentes dans tout le ventre, obstruction intestinale (quatre jours sans selles). Ventre ballonné. La température est à 38°; le pouls à 100.

A son entrée à l'hôpital, on trouve les signes d'une grosse réaction péritonéale : placard de défense dans tout le flanc droit; fièvre à 38° 5; courbature. La glace et le repos calment ces phénomènes : chute en lysis de la température.

Dans le flanc droit, on palpe alors une grosse masse douloureuse donnant le contact lombaire, descendant à l'inspiration et séparée du foie par un sillon net.

Le reste de l'abdomen est normal.

Le cathétérisme des uretères (Dr Blanchot) montre un rein droit à fonctionnement normal; la pyélographie montre un uretère bifide, un gros rein ptosé.

La cholécystographie ne montre pas la vésicule.

Le 12 janvier 1929, la tuméfaction du flanc a très nettement diminué; il ne semble pas que le rein soit en cause; on hésite entre grosse vésicule et tumeur de l'angle colique droit.

Le 18 janvier, la tumeur, de la grosseur d'une mandarine, ne semble pas d'origine vésiculaire, car non mobilisable par la respiration et séparée du foie.

Intervention le 19 janvier 1929 (Prof. agrégé Papin). — Anesthésie générale à l'éther. Incision oblique du flanc droit. Le ventre ouvert, on tombe sur des adhérences très importantes du grand épiploon et du côlon à la paroi abdominale. Ces adhérences libérées, la vésicule apparaît malade, rougeâtre, adhérent au pylore et au duodénum, au grand épiploon. Cholécystectomie; mèche et drain dans le lit vésiculaire.

Le rein droit est volumineux, non pathologique : avec le lobe droit du foie abaissé, il formait la tumeur sentie à la palpation.

Le 23 janvier : ablation des mèches; suites normales.

Examen histologique. — La vésicule, remplie de calculs de cholestémie, agglomérés par la boue biliaire, présente un fond épaissi avec une ulcération à ce niveau.

Le 31 janvier, le laboratoire du Professeur Sabrazès répond : épithélioma cylindrique.

OBSERVATION XII (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Docteur LACOUTURE.)

Mme X..., 56 ans, entre dans le service de Tastet-Girard le 8 octobre 1931 pour troubles du transit intestinal.

La malade, qui, à plusieurs reprises, a présenté des crises du type vésiculaire (la dernière remontant à plusieurs années), éprouve depuis plusieurs mois des coliques diffuses dans tout le ventre, avec arrêt temporaire des matières et des gaz. Les douleurs sont tout à fait dissemblables de celles qu'elle a ressenties dans les épisodes douloureux relatés plus haut.

Ces crises abdominales, — d'abord passagères — sont devenues presque constantes : les selles, tantôt rares, tantôt du type diarrhéique, sont de couleur normale; quelques glaires et quelques peaux, mais pas de sang.

L'état général périclité : amaigrissement de plusieurs kilos.

A l'examen (pratiqué par nous à l'entrée de la malade) : Teint subictérique, donnant en même temps une impression d'anémie. Visage amaigri, tout le corps, d'ailleurs, paraît comme ratatiné; peau de chien.

A l'examen du ventre, celui-ci paraît asymétrique : il existe une légère voussure dans l'hypocondre droit, pas de péristaltisme décelable.

A la palpation, on trouve une masse à limites diffuses de la région de l'angle colique droit, mate par endroits et sonore à la partie supérieure. Cette zone de sonorité délimite la matité vers le haut. Le foie et la vésicule semblent normaux; la palpation de la vésicule est douloureuse.

La percussion du cæcum le révèle distendu par les gaz. Le toucher rectal et le toucher vaginal sont négatifs. Rien à signaler par ailleurs.

La cholécystographie ne montre pas la vésicule. L'examen radiographique de l'intestin (D^r Lachapèle) montre un cæcum volumineux, un côlon ascendant moins gros, l'angle colique semble attiré vers le haut et donne une sorte d'image d'amputation : une anse grêle vient se superposer à l'ombre colique.

On porte le diagnostic de néoplasme de l'angle colique droit.

Intervention le 14 octobre 1931 (D^r Lacouture). — Anesthésie générale à l'éther. Laparotomie latérale droite; dès le ventre ouvert, on tombe sur une vésicule volumineuse, d'aspect bosselé, irrégulier, aux parois épaissies, déformées. Il s'agit à coup sûr d'un

néoplasme. En essayant de le délimiter vers le bas, on constate qu'il est propagé au côlon ascendant et au côlon transverse. Une anse grêle est venue adhérer intimement à la tumeur.

On pratique la cholécystectomie après libération au doigt des nombreuses et très serrées adhérences périvésiculaires. On enlève en bloc le cæcum, le côlon ascendant et la portion droite du transverse.

On résèque l'anse grêle adhérente à la tumeur; au cours de la libération, la face postérieure de la deuxième portion du duodénum, décollée et adhérente elle aussi au néoplasme, est blessée. On fait une suture au fil de lin.

On a constaté la présence de ganglions au niveau du col. Ces ganglions sont durs, de la grosseur d'un haricot. Il semble en exister d'autres à la face postéro-supérieure du duodénum.

La voie biliaire principale est libre.

On fait une suture bout à bout du grêle et une iléo-transversotomie latéro-latérale.

La vésicule contient une masse molle, exubérante, saignant facilement, et plusieurs calculs.

Suites opératoires. — La malade a bien supporté cette opération complexe.

Dans les jours suivants, la température ne dépasse pas 37° 3; le pouls, d'abord rapide, se régularise peu à peu.

Complications pulmonaires (hépatisation à la base droite, abcès de fixation).

En quinze jours, la plaie est à peu près cicatrisée. Les phénomènes pulmonaires se sont amendés.

Cependant, la malade s'alimente à peine; vers le 18^e jour, elle commence à vomir, et les forces périclitent. A notre départ du service (1^{er} janv. 1932), elle est très affaiblie et s'alimente de moins en moins.

La malade a quitté le service mourante, le 11 janvier 1932. Elle est décédée le 20 janvier 1932.

Examen histologique de la vésicule (Prof. Sabrazès). — Epithélioma atypique à tendance envahissante.

V. — Forme pseudo-pylorique.

OBSERVATION XIII (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Docteur LACOUTURE.)

Mme X..., 56 ans, vient à Tastet pour troubles digestifs. Depuis un an, ballonnement et sensation de pesanteur après le repas; douleurs vagues, capricieuses dans leur horaire et leur durée. Vomissements, depuis trois semaines, à type de stase : la malade y retrouve des débris d'aliments ingérés deux ou trois jours avant.

Perte des forces, amaigrissement, teint subictérique.

Examen. — Ventre souple.

La palpation permet de sentir une masse diffuse, mal limitée dans la région pylorique, mate, sans relief appréciable.

L'estomac est distendu, avec clapotage à jeun; pas de péristaltisme, pas de tension intermittente saisissable au moment de l'examen.

Rien par ailleurs.

Pas d'hématémèses; pas de méléna.

Toucher rectal et toucher vaginal : 0.

Examen radiographique. — Sténose du pylore (sans plus de précision).

Intervention le 23 septembre 1924 (Dr Lacouture). — Anesthésie générale : éther.

Laparotomie médiane avec incision transversale. On tombe sur une vésicule volumineuse, très adhérente au pylore. Celui-ci est enserré dans un tissu néoplasique.

On pratique une gastro-entérostomie.

La malade meurt le 1^{er} octobre 1924.

ADDENDUM

Observations inédites dues à l'obligeance de M. le Docteur Lefèvre.

OBSERVATION XIV.

Cancer de la vésicule à forme tumorale.

Mme X..., 54 ans, présente depuis de nombreuses années des troubles gastriques pendant la digestion : ballonnement, sensation de pesanteur, avec douleur en barre dans la région épigastrique à irradiation postérieure.

Depuis un mois, la malade ressent des douleurs dans l'hypocondre droit avec irradiation nette en arrière de l'épaule droite. Elle accuse de plus un état fébrile, avec déclin de l'état général, vomissements et amaigrissement. Elle signale l'apparition, peu après, d'une tumeur de l'hypocondre droit. Un médecin consulté porte le diagnostic de tumeur du côlon.

Appelé en consultation, le Docteur Lefèvre se trouve en présence d'une femme très amaigrie, anémiée. L'examen décèle la présence d'une grosse tumeur rétro-péritonéale, mobile avec les mouvements respiratoires, sonore en avant et présentant le contact lombaire.

L'intervention est décidée. A ce moment, la masse a doublé de volume depuis son apparition, la température est à 36°8, le pouls à 130.

Opération le 19 mars 1932 (Dr Lefèvre). — Sous anesthésie générale (éther), laparotomie en équerre. On tombe sur une volumineuse vésicule (volume de deux poings), dure, irrégulière, bosselée; cette vésicule est perforée dans une poche constituée par l'épiploon retourné sur lui-même « à la manière d'un tablier relevé pour porter quelque chose ». Cette poche, du volume d'une tête fœtale, contient du pus et des calculs.

Le foie présente des nodules au niveau de la région périvésiculaire.

Cholécystectomie, résection de l'épiploon, drain et mèches.

Suites opératoires. — Normales.

La malade meurt de cachexie le 7 mai 1932.

Examen histologique (Dr Nadal). — On se trouve en présence d'un cancer métaplasique du type plutôt pavimenteux.

On ne trouve que quelques rares tubes glandulaires d'aspect cylindrique, qui sont manifestement irresponsables du processus néoplasique et qui constituent des vestiges de la muqueuse étouffée dans le néoplasme. De loin en loin, on observe des apparences concentriques, rappelant des globes kérato-collôides, tels qu'on en rencontre dans les épithéliomas des muqueuses pavimenteuses (langue, œsophage).

Il existe de nombreux foyers de nécrose. La tumeur est d'activité très grande (monstruosités cellulaires et nucléaires innombrables). La paroi vésiculaire est infiltrée dans sa totalité.

Conclusion. — Cancer épithélial pavimenteux très actif de la vésicule.

OBSERVATION XV.

Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique.

M. X..., 59 ans, a présenté, pour la première fois en août 1930, des troubles douloureux dans l'hypocondre droit accompagnés de vomissements, de température élevée, de subictère.

En septembre 1930, une sédation passagère survient, bientôt suivie d'une reprise des mêmes phénomènes. L'amaigrissement s'accuse.

Un médecin consulté pense à un néoplasme colique ou hépatique.

A l'examen, le Docteur Lefèvre constate que la palpation de la région vésiculaire est douloureuse et se heurte à une défense musculaire manifeste; le signe de Murphy est très nettement positif. La même douleur existe dans la région appendiculaire. Le malade est très affaibli.

La radiographie montre une déformation en dos de soulier de la petite courbure, le pylore est comprimé, le transit du grêle est retardé.

Intervention le 20 octobre 1930 (Dr Lefèvre). — Sous anesthésie

générale (éthér), laparotomie latérale; périviscérite droite à point de départ appendiculaire; cholécystite et péricholécystite; la portion moyenne du côlon ascendant est rétrécie par des brides et des adhérences. Péricolite intense; l'appendice, très long, est mésocœliaque; une anse grêle, à son contact, est rétrécie et coudée.

La vésicule, ombiliquée au niveau de son fond, laisse percevoir à la palpation deux calculs intramuraux. Appendicectomie, libération de la dernière anse grêle atnésiée, cololyse, cholécystectomie.

Suites opératoires. — Normales. Le Docteur Lefèvre a revu l'opéré en décembre 1932, bien portant.

Examen histologique (Dr Nadal). — La vésicule présente, au point indiqué, une prolifération muqueuse, très active, formant tumeur...

Conclusion. — Prolifération très active de la muqueuse constituant une masse adénomateuse ayant vraisemblablement franchi le stade de malignité.

OBSERVATION XVI.

Cancer de la vésicule à forme ictérique.

Mme X..., 73 ans, est soignée pour lithias biliaire depuis l'âge de 30 ans (en particulier traitement hydrominéral).

Depuis un mois, apparition d'une ictère progressif total, avec douleurs intenses sous-hépatiques.

Le tubage duodénal montre l'absence de bile.

Intervention le 1^{er} octobre 1930 (Dr Lefèvre). — Anesthésie locale; laparotomie latérale. La vésicule est rétractée sur plusieurs calculs, bosselée, irrégulière. On est obligé d'inciser ses parois : il en sort des calculs *cristallins, eau de roche*; incision du cystique.

Cholécystectomie rétrograde.

Le cholédoque est volumineux, bosselé, irrégulier; on l'incise; il en sort de la *bile blanche* sous pression.

On résèque les nodules épars sur le cholédoque; on résèque le canal lui-même sur une certaine longueur. Au-dessus, la lumière de l'hépatique est dilatée; l'exploration de ce conduit en fait sourdre de la *bile blanche*. On y introduit un drain de Kehr.

La malade meurt dans le coma quelques heures après.

Examen histologique (Dr Mougneau) :

1° *Vésicule.* — Epithélioma atypique caractérisé par la présence d'amas et de cordons néoplasiques végétant dans la profondeur du tissu conjonctif, le tout plus ou moins anastomosé, s'orientant parfois autour de cavités irrégulières ayant l'aspect glanduliforme. Les cellules, polymorphes, ont en général un cytoplasma flou, grenu, un noyau hyperchromique. Des vacuoles boursoufflent les cellules et repoussent les noyaux à la périphérie : quelques figures de mitoses.

Stroma conjonctif dense, entrecoupé de vaisseaux à parois normales.

2° *Cholédoque.* — Le fragment de cholédoque présente le même aspect histologique, l'infiltration néoplasique est un peu moins dense, mais ce sont les mêmes cellules atypiques souvent vacuolaires, parfois orientées autour de cavités irrégulières.

OBSERVATION XVII.

Cancer de la vésicule à forme ictérique.

Mme X..., 72 ans, présente depuis quatre mois un ictère progressif. Quarante heures après que l'entourage de la malade a constaté l'apparition de la jaunisse survient une crise typique de colique hépatique persistant pendant quatre jours et laissant après elle un certain degré d'endolorissement de la région hépato-vésiculaire.

Cette femme était traitée, depuis trente ans, pour dyspepsie (ballonnement après le repas, douleurs irradiées à l'épaule gauche, sensation de barre épigastrique).

La dernière crise a été particulièrement douloureuse.

A l'examen, on note un ictère vert foncé chez une grosse femme, qui déclare avoir perdu plusieurs kilos; la vésicule est grosse, le foie semble normal. La rate n'est pas perceptible; il n'y a pas d'ascite.

Il existe des ecchymoses sous-cutanées; les matières sont décolorées, les urines, de teinte acajou, avec présence de pigments biliaires. Elles contiennent 0 g. 07 d'albumine, de nombreux leu-

coeytes, des cylindres granuleux. L'urée sanguine a un taux de 0,20 p. 1.000.

La numération globulaire indique 4.200.000 hématies; 6.290 globules blancs.

L'état général est mauvais, l'inappétence complète.

Le drainage des voies biliaires par tubage duodénal prolongé sept jours durant ne permet pas de retirer la moindre quantité de bile.

Intervention le 40 septembre 1932 (Dr Lefèvre). — Grosse vésicule bourrée de calculs (2 gros et 6.500 petits); le col de la vésicule est irrégulier, bosselé, ulcéré; le cystique et l'hépatique sont englobés dans une gangue d'aspect néoplasique : cholécysto-gastrotomie.

Mort par syncope à la fin de l'intervention.

Examen histologique (Dr P. Nadal) (fragment du col). — L'examen montre une masse de tissu fibreux, dense, au sein duquel sont disséminées de très nombreuses cellules conjonctives.

En outre, on trouve dans ce tissu des amas épithéliaux, tantôt franchement atypique, mais par places revêtant nettement le type cylindrique, quelques-uns présentent des anomalies nucléaires.

Il est évident qu'on se trouve dans la zone de propagation d'un cancer épithélial cylindrique.

OBSERVATION XVIII.

Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique.

Mme X..., 62 ans, vieille lithiasique de plus de trente ans, vient consulter parce que, depuis un mois, elle éprouve des douleurs continuelles dans la région hépato-vésiculaire, avec vomissements et amaigrissement prononcé.

A l'examen, gros ventre avec ascite; la vésicule dure, irrégulière, bosselée, est très douloureuse à la palpation.

Intervention le 26 mars 1931 (Dr Lefèvre). — Sous éther, laparotomie latérale; on évacue l'ascite abondante. On explore alors la vésicule; celle-ci est dure, irrégulière, bosselée; le foie présente des nodules au contact de la vésicule.

Celle-ci, d'ailleurs, contient des calculs décelables à la palpation.

On prélève un des nodules et l'on referme.

La malade meurt un mois après.

Examen histologique (Dr P. Nadal). — Le fragment examiné présente les caractères éclatants d'un nodule d'invasion néoplasique.

Il est constitué par une infinité de petits groupements épithéliaux atypiques, de valeur variable, mais habituellement réduits à très peu de cellules avec une charpente conjonctive en voie d'édification. A la zone d'envahissement, le pouvoir de diffusion de la tumeur et la dissociation sont extrêmes; aucune formation atypique pseudo-glandulaire. Le foie présente des réactions dégénératives cirrhotiques et graisseuses telles qu'on peut les croire partiellement pré-existantes (du moins aux alentours de la vésicule).

En conclusion : Envahissement du foie par un cancer épithélial atypique.

OBSERVATION XIX.

Cancer de la vésicule à forme ictérique.

Mme X..., 68 ans, atteinte de lithiasé biliaire depuis l'âge de 20 ans, vient consulter pour un ictère apparu depuis six semaines.

A l'examen : Foie plus gros que normalement; on ne sent pas la vésicule. Ascite.

Intervention le 15 janvier 1931 (Dr Lefèvre). — Anesthésie générale : éther.

On tombe sur un gros foie dont l'aspect rappelle étrangement celui de « raisins de Corinthe ». La vésicule est petite, dure, bosselée, d'apparence nettement néoplasique.

Il existe de l'ascite.

On referme devant l'inutilité de toute exérèse.

La malade meurt au bout de huit jours.

Il n'a pas été pratiqué de biopsie.

OBSERVATION XX.

Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique.

Mme X..., 68 ans, présente depuis une vingtaine d'années des troubles gastriques à point de départ vésiculaire.

Elle vient consulter en décembre 1928.

Depuis juillet 1928, après une longue latence, les douleurs sont survenues par intermittences avec irradiations postérieures nécessitant l'emploi réitéré de morphine.

La malade a considérablement maigri.

A l'examen, gros foie, grosse vésicule douloureuse.

Intervention le 17 décembre 1928 (Dr Lefèvre). — Anesthésie générale à l'éther. Incision de Kehr; énorme vésicule lardacée, blanchâtre, avec des nodules néoplasiques empiétant sur le pédicule hépatique.

Cholécystectomie. La vésicule contient des calculs à facettes et du pus. Sur le fond de la vésicule, on trouve une ulcération végétante (pièce de 50 centimes environ).

Suites opératoires. — Normales.

Examen histologique (Dr Mougneau). — Il s'agit d'un épithélioma à éléments polymorphes : cellules hautes, cylindriques, se groupant de façon à limiter des cavités glanduliformes, plus ou moins arrondies; cellules plus petites, foncées, formant des tubes pleins ou de masses compactes, placées dans des logettes ménagées dans le conjonctif. Ces cellules sont assez régulières, néanmoins, certaines sont hypertrophiques, d'autres vacuolaires. Les noyaux, parfois bourgeonnants, sont souvent en division mitotique. Le mucicarmin est sans effet sur les vacuoles ou sur les sécrétions des cellules cylindriques. La tunique fibro-musculaire est bousculée par ces formations néo-épithéliales. Au-dessous, le conjonctif est épaissi et empiète sur le tissu cellulo-adipeux. Il y a une infiltration très marquée de polynucléaires et dans certaines zones conjonctives, il s'est fait un appel de cellules mononucléées (lymphocytes).

Les cultures faites avec le pus ont donné des colonies d'un bacille mobile ne prenant pas le Gram, ayant les caractères morphologiques du colibacille.

OBSERVATION XXI.

Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique.

Mme X..., 59 ans, lithiasique depuis trente-quatre ans (coliques hépatiques à plusieurs reprises), présente depuis deux mois une reprise des douleurs nécessitant l'usage intensif de la morphine.

A l'examen, femme très amaigrie, au teint bronzé.

La palpation de la région vésiculaire est douloureuse, mais la vésicule n'est pas perceptible. Par contre, le foie est volumineux, il y a de l'ictère.

Intervention le 26 mars 1928 (Dr Lefèvre). — Sous anesthésie générale à l'éther, incision rectangulaire; la vésicule est petite, épaissie, froncée; son fond est induré et se moule sur plusieurs calculs (on en perçoit quatre très gros). Le cholédoque est épaissi et dilaté.

Cholécystectomie, cholédocotomie, issue sous pression de boue biliaire et de bile. Le pancréas est induré.

Drainage de Kehr.

Suites. — Normales. Six mois après, le Docteur Lefèvre constate que le ventre est gros : ponction; ascite sanglante. Le foie est bosselé.

La malade meurt sept mois après l'intervention.

Examen histologique (Dr P. Nadal) :

a) Macroscopiquement, sur le fond de la vésicule, en regard de la partie froncée, existent deux petites végétations polypiformes de la grosseur d'un noyau de cerise.

b) Histologiquement : la paroi de la vésicule est profondément altérée : elle est à peu près complètement scléreuse par suite de la disparition quasi complète des faisceaux musculaires.

La muqueuse est presque en tous points privée d'épithélium et recouverte ou plutôt remplacée par un tissu scléreux en voie d'altération nécrotique assez analogue aux plaques d'athérome.

En quelques points, l'aspect est franchement inflammatoire; il existe un tissu analogue aux tissus de granulation en voie d'organisation avec nombreux fibroblastes. En ces points, une certaine prolifération épithéliale accompagne celle du tissu conjonctif et il est vraisemblable qu'on assiste là aux *premiers stades d'une dégénérescence néoplasique*. Rien ne saurait être cependant affirmé à ce sujet.

En conclusion : cholécystite avec altérations irrémédiables de la paroi vésiculaire et menace de prolifération épithéliomateuse.

OBSERVATION XXII.

Cancer de la vésicule à forme ictérique.

Mme X..., 76 ans, lithiasique depuis trente ans, vient consulter pour ictère.

Celui-ci a débuté en mai 1928 par frisson, accès fébriles à type palustre; depuis a été progressif, avec prurit très accusé.

La malade a eu autrefois une fièvre typhoïde.

A l'examen, le foie est gros, mais lisse et souple, la vésicule est douloureuse; il n'y a pas de douleurs spontanées.

Intervention le 21 juin 1928 (Dr Lefèvre). — Laparotomie rectangulaire sous éther. Le foie est gros; la vésicule, profondément située, est du volume d'une amande, dure, bosselée, irrégulière. Le cystique est épaissi; des adhérences unissent la vésicule au côlon et au duodénum.

Le cholédoque, au-dessous du cystique, n'est pas dilaté; au-dessus, il a un aspect blanchâtre et semble induré. Tout le pédicule hépatique est d'ailleurs enserré dans une gangue scléreuse.

Incision du cholédoque au-dessous du cystique: rien ne s'écoule.

Incision au-dessus: le canal est à ce niveau filiforme, les parois sont épaissies, scléreuses.

A l'incision, il s'écoule un *liquide louche, blanchâtre*.

Un canalicule biliaire dilaté faisant hernie au niveau du foie est ouvert par mégarde; *il en sort un liquide analogue*.

Drainage de l'hépatique et du cholédoque (drain de Kehr), cholecystectomie.

La vésicule contient de la boue et des calculs.

Suites opératoires. — La malade a été opérée à 9 heures. Jusqu'à 16 heures, issue de liquide louche par le drain. A partir de 17 heures, écoulement de bile verte. Le 22 et le 23 juin, il s'écoule de la bile verte. Le 24 juin, hémorragie en nappe. Décès.

Examen histologique (Dr P. Nadal). — Epithélioma atypique de la vésicule propagé au canal hépatique.

En définitive, il faut modifier de la façon suivante les chiffres établis par nous antérieurement et imprimés en différents chapitres :

Sur 22 observations, dont 18 inédites, nous trouvons des chiffres sensiblement voisins pour les formes ictériques (7), lithiasiques (6) et tumorales (7). Dans plusieurs cas, la vésicule fut enlevée à un stade où le cancer n'avait pas envahi les organes voisins :

Dans 3 cas, on ne put vérifier la présence de calculs dans la vésicule; il reste ainsi 19 observations : dans 16 cas les calculs existaient, soit près de 80 p. 100.

Sur 22 opérés, 2 seulement étaient du sexe masculin.

L'âge des malades se départage ainsi :

de 50 à 60 ans : 9;

de 60 à 70 ans : 9;

de 70 à 80 ans : 4.

Dans plusieurs observations du Docteur Lefèvre, le tubage duodénal ne donna issue à aucune sorte de liquide. Suarez et Bengoléa (Soc. chir. Paris, déc. 1928) ont appelé l'attention sur ces exclusions de la vésicule néoplasique (ceci s'ajoute à ce que nous avons écrit sur ce sujet au chapitre *Diagnostic* : on voudra bien s'y reporter).

Dans 2 cas, notre Maître, le Docteur Lefèvre, constata qu'il existait de la bile blanche dans les voies biliaires et porta dès lors un pronostic fatal que les événements ne vinrent pas démentir.

Enfin, en plus des raisons données par nous de tenter quand il est possible un traitement radical, le Docteur Lefèvre a bien voulu attirer notre attention sur la possibilité de lésions inflammatoires des voies biliaires simulant absolument le cancer : il a constaté le fait à 2 reprises; seuls, l'examen histologique et les excellents résultats éloignés l'ont éclairé sur la nature des lésions.

CONCLUSIONS

Nous résumons ainsi les pages qui précèdent :

I. — Le cancer de la vésicule est une affection plus fréquente que ne l'admettent les classiques (de 3 à 8 p. 100, d'après nous, de tous les cancers).

II. — La lithiase biliaire, par les modifications histologiques, et peut-être humorales, qui l'accompagnent, réalise au maximum les conditions favorables au développement du cancer vésiculaire : neuf sur dix des cancers de la vésicule sont développés sur des vésicules lithiasiques, d'où le terme justifié de calculo-cancers (Carnot).

III. — Les tentatives de production expérimentale sur les animaux de cancer vésiculaire ont pour base les travaux de Cornil et Carnot en 1897. Elles aboutissent à la production de lésions très voisines de celles que l'on observe dans le cancer humain, mais elles demandent à être complétées.

IV. — Outre les sarcomes (affection rare), le cancer de la vésicule se présente histologiquement sous des formes variées, réalisant les chaînons intermédiaires allant de la vésicule chroniquement enflammée du stade précancéreux au néoplasme confirmé.

V. — En clinique, à côté des formes gastrique et intestinale, après les signes de cancérisation que nous avons étudiés, la vésicule lithiasique dégénérée se révèle par une tumeur ou un ictère.

Des recherches complémentaires s'imposent quant au bénéfice que nous pouvons retirer pour le diagnostic du tubage duodénal et de la cholécystographie.

VI. — Au stade de cancer confirmé, le traitement radical — exérèse de la tumeur et de ses connexions anatomiques — donne parfois des survies appréciables. Le plus souvent, il est trop tardif.

VII. — Le véritable traitement du cancer de la vésicule consiste à se méfier des vieilles vésicules lithiasiques, qui, après une période de latence, redeviennent douloureuses de façon atypique, mais sans répit, avec atteinte légère de l'état général.

Le risque opératoire de la cholécystectomie est en grande partie compensé par la possibilité de dégénérescence, qui, de toutes les complications de la lithiasé (lésion précancéreuse), est l'une des plus fréquentes, à coup sûr la plus grave.

Le traitement prophylactique du cancer vésiculaire repose sur les mêmes bases anatomiques et cliniques que celui du cancer gastrique secondaire à l'ulcère.

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
P. BEGOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
• Bordeaux, le 5 janvier 1933.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ABELL (J.). — *Annals of Surgery*, mars 1923, p. 276.
2. ALBERTIN. — Cancer de la vésicule biliaire. *Lyon méd.*, t. XL, p. 371.
3. ALBERTIN ET MAIRE. — Cancer de la vésicule. *Lyon méd.*, 1908, p. 540.
4. VON ALDOR. — Ueber den ursächlichen Zusammenhavg der Gallensteine mit dem Gallenblasenkrebs. *Wien. Klin. Wochensch.*, 1922, p. 475.
5. ALEX. — Thèse Lyon, 1898.
6. ALTHABE et DI PAOLO. — *Semana med.*, sept. 1928.
7. AMES. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Johns Hopkins hosp. Bull.*, 1894, p. 74-80.
8. ARCHIBALD-LEITCH. — Gallstones and cancer of the gallbladder. *Brit. Med. Journ.*, T. 13, 9 déc. 1914, p. 341.
9. ARCHIBALD-LEITCH. — Expérimental cancer in the gallbladder of guinea pigs. *Brit. Med. Journ.*, 13 déc. 1924, p. 1106.
10. ARHEINER. — Sur un cas de sarcome primaire de la vésicule biliaire. *Gaz. méd. de Strasbourg*, t. LXVII, p. 81.
11. ARNAUD. — Contribution à l'étude clinique de quelques formes du cancer de la vésicule biliaire. Thèse Lyon, 1911.
12. ARNOLD. — Cancer de la vésicule biliaire, Société de médecine de Dusseldorf, déc. 1908.
13. AUBERT. — Contribution à l'étude du cancer primitif des voies biliaires principales. Thèse Montpellier, 1921.
14. AVOKI. — Sur un cancer corné de la vésicule. *Virchow's Archiv für pathologische anat. und Phys. und für klinische Medizin*, 15 sept. 1925.

15. ÄZAV. — Ueber das primare Sarkom der Gallenblasen (Zurich).
16. AZEMA et SERR. — Cancer primitif de la vésicule et lithiase. *Toulouse méd.*, t. IX, p. 140.
17. BACHY. — Cité par Mocquot (compte rendu de thèse). *Journal chir.*, 1913, t. II, p. 227.
18. BACHY. — *Revue de chirurgie*, nov. 1932.
19. BARLOW. — Radium in gallstones. *Arch. of the Middlesex hosp.*, 1912, t. XXVII, p. 108, et 1913, t. XXX, p. 87.
20. BARLOW. — Critical review of the cancer problem. *Am. Journ. of the sciences*, nov. 1920.
21. BARNEY. — Relation of gallstones to cancer of the gallbladder. *Journ. Kansas med. Soc.*, 1917, t. XVII, p. 213.
22. BARTH et BESNIER. — Article « Voies biliaires ». Dictionnaire de Dechambre.
23. BATCHELDER (P.). — The pathological gall-bladder. *Rhode Island, M. J.*, mai-juin 1932, t. XV, p. 77.
24. BAUER et HAKKI. — Le mucus de la vésicule. *Presse méd.*, Paris, 1932, p. 50.
25. BAYER (H.). — Zwei Falle von primarem Sarkom der Gallenblase, t. XLVI, p. 429, année 1909, Zieglers Beihäge.
26. BAYLAC et RIGAUD. — Cancer primitif de la vésicule et lithiase. *Toulouse méd.*, janv. 1914.
27. BECK. — *Virch. Arch.* vol. 196, p. 335.
28. BENGOLEA et VELASCO SUAREZ. — Epithelioma de la vésicule avec métastase dans les voies biliaires. *Rev. de Cir. Buenos-Ayres*, t. 10, p. 541-551, août 1931.
29. BERARD. — Cancer de la vésicule biliaire avec fièvre simulant une cholécystite aiguë. Fistule cholécystocolique contenant un gros calcul enclavé. Propagation directe du néoplasme au foie et gros noyau hépatique à distance. *Lyon méd.*, t. CXIV, 1910, p. 1199-1201.
30. BERNARD. — Du cancer primitif de la vésicule biliaire considéré comme complication de la lithiase. Thèse Lyon, 1897, n° 41.
31. BERNHEIM et SIMON. — Sur deux cas de cancer primitif des voies biliaires. *Rev. méd. de l'Est*, 1887.

32. BERTHOLD. — Zur Geschichte des primären Gallen blasenkrebses, mit Berücksichtigung eines Spezialen Falles. *Inaug. Diss. Munchen*, 1903.
33. BERTOIN. — Cancer primitif de la vésicule propagé au foie, endocardite infectieuse. *Lyon méd.*, 1919, CXXVIII, p. 349.
34. BERTRAND. — Cancer de la vésicule biliaire. Thèse Paris, 1870.
35. BLANC. — Cancer de la vésicule biliaire. Société anat., 12 janv. 1897.
36. — Cancer primitif de la vésicule biliaire avec propagation au foie, à l'épiploon et au côlon. Soc. anat. Paris, 22 janv. 1897.
37. BLAND-SUTTON, JOHN. — Tumor innocent and malignant. London : Cassell et Co, 1922.
38. BLANEY. — Cancer of the gall bladder. *Tr. Roy. Acad. M. Irland*, Dublin, 1914, p. 116.
39. BOCCOLARI SECOLINI. — Cystic tumors in dogs : 7 cases. *Clin. vet.*, t. 31, p. 150-158, mars 1928.
40. — Patholog. Anat. of cystic tumors in animal; *Clin. vet.*, t. 31, p. 78; févr. 1928.
41. BOETERS (J.). — Ueber den primären gallenblasen krebs und Seine Beziehungen, Gallensteinen. Leipzig, 1894.
42. BONAMY. — Contribution à l'étude du cancer primitif de la vésicule biliaire. Thèse Paris, 1901, n° 576.
43. BONNET (L.). — Perforation d'une vésicule cancéreuse en péritoine libre. Soc. nat. de chir., 9 déc. 1923.
44. BLOUQUIER DE CLARET et BRUGAIROLLE. — Le sérodiagnostic du cancer et la réaction de Bothello. *Gaz. des hôp.*, 3 juin 1924.
45. BORCHARDT. — Carcinom der Gallen blase. *Beitr. z. klin. chir. Tubing.*, 1915, XCV, p. 513.
46. BORKOWSKI. — Cancer primitif de la vésicule. *Polski Przegl. chir.*, 1930, t. IX, p. 252.
47. — Cancer primitif de la vésicule biliaire. *Chirurgica clinic polonica. Cracovie*, vol. 2, fasc. I, 1931, p. 7.

48. BOUTWELL et FORD. — Cités par Musser. Primary cancer of the gall bladder and bile ducts. *Transact of the ass. of the Amer. physo.*, 1889, p. 302.
49. BRÉT. — Du cancer primitif de la vésicule biliaire considéré comme explication de la lithiasé. *Lyon méd.*, 1898, n° 37.
50. BRODERS. — Squamous cell. épithélioma of the skin. *Ann. Surg.*, 1924, t. 73, p. 441.
51. — Cancers self control. *Med. J. and Rec.*, 1923, t. 121, p. 433.
52. BRON. — Thèse Paris, 1893.
53. BRUETT. — Brüns' Beitr. 1922, vol. CXXVI.
54. BRUNSWIG (A.). — Primary sarcoma of the gall bladder. *J. Amér. med. associat*, Chicago, XCVI, 1934, n° 9, 28 févr., p. 680.
55. BRUMER (F.). — Ein primares sarkom der Gallenblase. *Cor. Bl. f. schweiz. Basal.*, 1911, t. XLI, p. 71.
56. BUCHMANN (E.). — Zur Lehre der Doppel-Karzinom der gallenblase. *Arch. F. Verdauungskr*, Berlin, 1910, t. 16, p. 537-545.
57. BUZZI et GONZALEZ. — Cholécystite chronique avec adénome. *Ann. d'anat. pathol.*, 1930, t. 7, p. 943.
58. CADEAC. — Contribution à l'étude de la cholécystite suppurée. Thèse Paris, 1891.
59. CALOT. — Contribution à l'étude du cancer primitif de la vésicule biliaire. Thèse Paris, 1890.
60. CANDLER. — The incidence of gallstones and of primary carcinoma of the gallbladder and biliary passages in the insane. *Proceed. of Roy. Soc. of Med. pathol.*, sect. IV, p. 87.
61. CARNOT et BAUFLE. — Société médicale des hôpitaux de Paris, 10 nov. 1911.
62. CARNOT. — Les ampullomes vatriens à ictère intermittent. *Paris méd.*, 1928, p. 437.
63. — Les calculo-cancers des voies biliaires. *Paris méd.*, 1929, p. 484.

64. CARRA. — Cancer of the gall bladder. *Bol. inst. de clin. quir.*, 1930, t. VI, p. 167.
65. CARSON (N. B.) et Smith (G.-M.). — Primary sarcoma of gall bladder. *Ann. of Surg.*, t. 72, p. 688, année 1913.
66. CATHCART. — Primary sarcoma of gall bladder (cité par Goldstein), South. Surgic. and gyn. Society, déc. 1911.
67. CEBALLOS. — Epithélioma de la vésicula biliar. *Bol. y trab. de la Soc. de cir.*, Buenos-Ayres, 1924, t. 8, p. 49.
68. CECCARELLI. — *Arch. Ital. di Cir.*, vol. 7, 1923.
69. CHACHOMOWICZ. — Ein Fall von primarem Gallenblasenkrebs bei Steinbildung in der Gallenblase. Thèse Greiswald, 1890.
70. CHAUFFARD. — La lithiase biliaire, 2^e éd., 1922; Masson et Cie.
71. CHAVANNAZ. — Epithélioma cylindrique de la vésicule biliaire. Cholécystectomie au cours d'un érysipèle de la face. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1901, XXXI, p. 637.
72. CHIASSERINI. — *Arch. Ital. di Chirurgi*, Bologne, 1923, t. II, p. 49.
73. CHINI (G.). — Contributo alla conoscenza del cancro primitivo del dotto cistico. Morgagni, Milano, 1910, livre 2, t. I, p. 161-174.
74. CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire. Masson et Cie, 1927, p. 491 à 503.
75. CHIRAY (A.-R.), SALMON et Mme JEANDEL. — Action de la sécrétine purifiée sur la sécrétion pancréatique externe de l'homme. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance 30 juillet 1926, t. L, n° 28.
76. — L'exploration clinique du pancréas et l'injection intra-veineuse de sécrétine purifiée. *Presse méd.*, 1930, n° 38, p. 977.
77. CIOFFI. — Adéno-carcinome primitif. *Il policlinico An.*, 38, n° 10, 5 oct. 1931, p. 6.
78. CLERMONT. — Formes cliniques et diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. *Arch. méd. de Toulouse*, t. XVII, 1910, p. 73.
79. — Lymphatique des voies biliaires. Cancer de la vési-

- cule; anatomie pathologique et traitement chirurgical. Thèse Toulouse, 1908-1909.
80. COLLINET. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire et lithiase biliaire. *Bull. Soc. anat. de Paris*, t. LXVII, 1892, p. 476 et 581.
81. COLONER. — Cancer de la vésicule. Thèse de Montpellier, 1908.
82. COLWELL (H.). — The relation of carcinoma to gallstones. *Arch. Middlesex, hosp. London*, 1905, t. 5, p. 142, 148.
83. CORNIL. — Cancer primitif de la vésicule. *Soc. anat.*, 1884.
84. COTTE. — Traitement chirurgical de la lithiase et de ses complications. Thèse Lyon, 1907.
85. — Traitement chirurgical du cancer des voies biliaires. *Rev. de chir.*, 1909, p. 1135.
86. — Formes cliniques et traitement du cancer de la vésicule biliaire. *Journ. méd. français*, 15 avril 1913.
87. COURVOISIER (L. G.). — Carnistisch-Statistische Beiträge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege. Leipzig, 1880, XII.
88. COWEN. — Notes on a case of epithelioma in the gall bladder. Operation and recovery. *Méd. Times*, London, 1912.
89. CREIGHTON. — Experimental cancer in the gallbladder of guinea-pigs. *Brit. Med. Journ.*, 6 déc. 1924, p. 1079.
90. CRUVEILHIER. — Anatomie pathologique, t. II, p. 512.
91. CUMING. — Remarkable case of gallstones associated with cancer of the gallbladder. *Brit. Med. Journ.*, 1891, p. 64.
92. DALLA-VALLE (A.). — Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la vésicule biliaire. *La Clinica Chirurgica*, 1920, N. S., t. II, fasc. 7-8, p. 1003 à 1028.
93. DEEVER (J.-B.). — Carcinoma of the gallbladder Guy's hospital. *Gaz. Londres*, 1919, t. 33, p. 47.
94. DEEVER et REIMANN. — Carcinoma of the gallbladder. *Tr. Coll. Phys. Philad.*, 1919, t. XLI, p. 155. 166.
95. DEETZ (E.). — Vier weitere Fälle von Plattenepithel-Krebs des gallenblase ein Beitrag. für Frage der Epithel-

- métaplasie. *Arch. fur Path. Anat.*, 1901, 16 F., t. 4, p. 381.
96. DEHON. — Cancer de la vésicule biliaire et des canaux cystique et hépatique survenu chez un très ancien lithiasique. *Bull. de la Soc. méd. du Nord*, 1909, p. 242-245.
97. DELBET et GODARD. — Inclusion de calculs biliaires humains dans la vésicule du cobaye. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XVII, n° 6, p. 347, juin 1928.
98. DENUCÉ. — Tumeurs et calculs de la vésicule biliaire. Thèse d'agrégation, Paris, 1886.
99. DELEZENNE. — Cancer de la vésicule biliaire, péritonite cancéreuse consécutive. *Journ. de Sc. méd. de Lille*, 1906, p. 512.
100. DESPLAT et AUGER. — Cancer du foie et de la vésicule. *Soc. Sc. de Lille*, févr. 1909.
101. DESSAIGNE. — Etude clinique des formes du cancer de la vésicule biliaire et en particulier de la forme pseudopylorique. Thèse de Lyon, 1900, n° 79.
102. DESTREE. — Cholécystite chronique. Transformation sarcomateuse de la vésicule biliaire. *Presse méd. belge*, 1884, n° 15.
103. DEVE. — Cancer de la vésicule biliaire; propagation précoce à la chaîne des ganglions mammaires internes. *Normandie méd.*, t. XXVI, p. 463.
104. — Cancer de la vésicule biliaire, origine diverticulaire probable, *Normandie médical*, Rouen, 1914, p. 231.
105. DEVIC et GALLAVARDIN. — Cancer des voies biliaires. *Rev. de méd.*, 1901.
106. DI ALTI (G). — Contributo alla oncologia della vië biliari extra-epatiche (sarcoma della Cistifellea) Atti acad. Fisiocritici di Siena, 1908. *An. Zentralbl. f. path.*, t. 21, p. 428, 1910.
107. DOMINICI. — Cité par Abell on a case tumor of gallbladder. *Arch. f. chir.*, vol. XCVI, p. 487-494.

108. DURAND-FARDEL (Max). — Société anatomique, 1838, p. 157.
109. — Recherches anatomo-pathologiques sur la vésicule et les cancers biliaires. *Arch. gén. de méd.*, III^e série, t. VIII, juin 1840, p. 167, et III^e série, t. X, avril 1841, p. 418.
110. — Cancer de la vésicule biliaire et du cholédoque. *Arch. gén. de méd.*, 1840.
111. ECCLES (W.). — A gallbladder containing two large gallstones and a carcinoma. *West Lond. M. J. Lond.*, 1922, t. 27, p. 90.
112. ERDMARM (J.-F.). — Incidence of malignancy in diseases of the gallbladder, *Am. J. Obst. N. Y.*, 1919, t. LXXX, p. 618-622.
113. EISLER. — Röntgen diagnosis of adenoma. *Wien. Klin. Wochenschr.*, t. 44, p. 1441-1443, nov. 1931.
114. — Röntgen diagnosis of tumor. *Arztl. Praxis*, 6, p. 44, 45, févr. 1932.
115. ELSE. — The malignant tumors of the gallbladder. *North westh Med.*, 1916, t. 15, 46, 49.
116. ETIENNE (G.). — Cancer primitif des voies biliaires avec cholestite. *Rev. méd. de l'Est*, mai 1894.
117. EWING (James). — Néoplastic diseases, 2 éd., p. 694, Philadelphia, W. B. Saunders C^o, 1922.
118. FAÛRE (J.-L.). — Cholécystectomie avec résection hépatique pour cancer du fond de la vésicule. Soc. de chir., Paris, 15 janv. 1908.
119. FERGER. — Ein Fall von gallenblasen-karzinom auf der Basis eines chronischen Ulcus, Bonn, 1915.
120. FINK. — Zur Klinik der Gallenblasen-karzinom. *Prager med. Woch.*, t. XXXIV, p. 427.
121. — Contribution à l'étude clinique du carcinome de la vésicule biliaire. *Semaine médicale de Prague*, août 1909.
122. FINSTERER. — *Med. Klin.*, t. 28, p. 432, 436, march 24, 1932.
123. FIRKET. — Carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire. *Bull. de l'Acad. Royale belge*, 1904, n^o 3 et 4.

124. FOGGIA et TUDHOPE (R.). — Secondary carcinoma of lung with inconspicuous primary in gallbladder Edimburgh. *M. J.*, 37, p. 632, nov. 1930.
125. FORGUE. — Cancer de la vésicule biliaire. *Arch. de la Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, juillet 1928.
126. FORGUE et LAPEYRIE. — Cancer primitif des voies biliaires. *Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, janv. 1928.
127. FOURDINIER. — Cancer de la vésicule, adhérences entre le foie, la vésicule et le côlon transverse. *Soc. des Sc. méd. de Lille*, mars 1910.
128. FOURESTEY. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire. Thèse Bordeaux, 1928-1929.
129. FOWCET et RIPPMMANN. — Carcinome of the gallbladder with gallstones. *Guy's hosp. Report*, 1913, p. 41-80.
130. FRANÇAIS. — Cancer primitif de la vésicule. Thèse Nancy, 1925.
131. FRENTLEIN. — Ueber ein Fall von primären gallenkrebs der gallenblase, *Centralbl. f. alg. Path. Anat.*, 1901, t. 42, p. 825.
132. FRERICHs. — Traité pratique des maladies du foie, traduction française, p. 661.
133. FUTTERER. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Méd.*, 1897, t. III, p. 3.
134. — Primary squamous carcinoma. *Univ. of Pensylvan. méd. bull.*, vol. 49, 1907.
135. GABBI. — Litiasi biliare cancro della cistifellea. *Giorn. di clin. méd. Parma*, 1922, t. 3, p. 536.
136. GALINDEZ (A.). — Adénocarcinoma escirros primitivo de la vesicula biliar. *Bol. y trab. de la Soc. de chir.*, Buenos-Ayres, 1923, t. 7, p. 628.
137. GALLART-MOUES (F.). — Colecisto gigante calculoso y néoplasie. *Arch. argent. de enferm. del aparato digestiv.*, t. 7, nov. 1931, p. 35.
138. GENKIN et DMITRUK. — Experimental carcinoma of the gallbladder, *Ztschr. F. Krebsforsch.*, 1932, t. 36, p. 104.

139. GIOJA. — Carcinome de la vésicule. *Arch. ital. di chir.*, 1931, t. 28, p. 603.
140. GOTTSTEIN et STAUSS (L.). — Formation of calculi and cancer. *Beitr. Klin. Chir.*, t. 134, p. 94, 120, 1931.
141. GOLDSTEIN. — Primary sarcoma of the gallbladder. *Am. J. of surgery*, t. 35, p. 351, 1921.
142. GOSSET, BERTRAND et JONNELLE. — Etudes histologiques de la vésicule. *Ann. d'an. path.*, 1931, t. 8.
143. GOTTSCHALK. — Ueber Gallenblasenkrebs und seine Beziehung zu Gallensteinen. Thèse Wurzburg, 1838.
144. GRAHAM. — The prevention of carcinoma of the gallbladder. *Ann. of surgery*, 1931, t. XCHI, p. 317, n° 1^{er} janv.
145. GREENOUGH (R. B.). — Varying degrees of malignancy in cancer of the Breast. *J. Canc. Res.*, 1925, t. 9, p. 453.
146. GRESSET et REAU. — Epithélioma pavimenteux, stratifié, de la vésicule biliaire. *Soc. anat.*, 1921, p. 348.
147. GRIFFON et SEGAL. — Sarcome de la vésicule biliaire propagé au foie. *Soc. anat.*, 1897, p. 586.
148. GUIPSON. — *Ann. of surgery*, 1926, p. 728.
149. GUYOT (F.). — Contribution à l'étude clinique de quelques formes de cancers de la vésicule. Thèse Lyon, 1911.
150. HANOT et GILBERT. — Etudes sur les maladies du foie. Paris, 1888.
151. HANSER (R.). — Article « Gallenblase u. gallenwege » du traité de Henke Lubarsch, t. 5, p. 2.
152. HARTMANN. — Chirurgie des voies biliaires. Masson.
153. HAUTEVILLE. — Thèse Paris, 1873.
154. HEFKE. — *Diagn. of papillomata by cholecystography*, t. 3, p. 871-873, 1^{er} oct. 1931.
155. HENIUS. — Primary scirrhous carcinoma of bronchi with primary adénocarcinoma of gallbladder. *Deutsche méd. Woch.*, t. 57, p. 1198-1199, juill. 1931.
156. HERSHEIMER. — Cancer cylindrique de la vésicule biliaire. *Soc. des méd. de Wiesbaden*, janv. 1911.
157. — Cancer de la vésicule et des voies biliaires. *Soc. des méd. de Wiesbaden*, sept. 1910, et mai 1911.
158. — Uber heterologe cancroide. *Zieglers Beitr.*, vol. 41.

159. HORSLEY (J. S.). — Carcinoma of the gallbladder with transplantation of cancer to the abdominal wall. *Clin. and collect. Papers*, 1922, Sainte Elisabeth's Hosp. Richmond, 1923, t. I, p. 63, 68.
160. HOTES. — Ein Fall von primärem sarkom der gallenblase. *I. Diss.*, Leipzig, 1910.
161. HUGGINS et INGRAM. — Report of two cases of carcinoma of the gallbladder with remarks on the présence of stones as a factor in the etiology. *Surgery gyn. and Obst.*, 1909, t. VIII, p. 65.
162. IRWIN and Mc. CARNEY. — Papilloma of the gallbladder (85 cas), *Ann. Surgery*, 1915, t. 71, p. 725.
163. IRVIN-ABERT. — Papilloma and adenoma of gallbladder. *Ann. of surgery*, Phila., 1923.
164. IWASAKI. — Über das primäre sarkom der gallenblase. *Arch. f. clin. chir.*, t. 104, p. 84, 1914.
165. JAFFE. — Das primäre sarkom der gallenblase. *Zbl. f. path.*, t. 29, p. 371, 1918.
166. JEHANIN. — Difficulté du diagnostic du cancer primitif de la vésicule biliaire. Thèse Montpellier, 1911.
167. JONAS (E.). — Un cas de cancer de la vésicule biliaire. *Scalpel*, Bruxelles, 1922, t. LXXV, p. 1098.
168. JUDD (E. S.) et BAUMGARTNER. — Malignant lesions of the gallbladder. *Arch. méd.*, 1929, t. XLIV, p. 735.
169. KAY (H. W. N.). — Solitary métastasis to the brain from carcinoma of the gallbladder. *South. A.*, 1930, t. 23, p. 205.
170. KAZAMA, YOSHIKI. — The studies on the artificial production of tumors in viscera Japan. *Méd. World.*, 1922, t. 2, p. 309-322.
171. KAUFMANN. — Spezielle pathol. Anat. Berlin. Walter de Gruyter and Co, 1922, t. I, p. 784.
172. KEHR. — Die Schwierigkeiten der Erkennung des Gallenblasenkrebses am Anfang und Ende dieser Krankheit. *Berlin Klin. Woch.*, 1915, t. III, p. 1159.
173. — Chirurgie der Gallenwege, p. 601-642.

174. KEHR. — Ergebn. der chir. u. Orth., Bd. 8, 1914.
175. KELYNACK. — The relation of the gallstones to primary cancer of the gallbladder. *Practitioner*, 1896, t. LVI, p. 387.
176. KEPPICH. — Trois cas de cancer de la vésicule. Soc. des méd. des Hôp. de Budapest, févr. 1911.
177. KAMPSMEYER. — Ueber zwei weitere Fall von Flattenpithelkrebs der Gallenblase. Marburg, 1913.
178. KING. — Epithelial proliferation and metaplasia in chronic cholecystitis. *J. College surg., Australasia*, 1930, III, 245.
179. KIRKLIN (B. R.). — Cholecystopathic; diagnosis of papillomata of the gallbl. *Ann. J. Roentgenol*, 1931, t. 25, p. 46.
180. KLEINKNECHT, NESSMANN et OBERLING. — Sarcome de la vésicule. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, an. XXIV, t. 20, n° 7, juill. 1931, p. 13.
181. KRICH. — A mixed tumor of the gallbladder. *Mosk. Med. J.*, 1925, t. 5, n° 1, p. 9.
182. LABBE et BITH. — Lithiase biliaire et cancer de la vésicule. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1912, t. LXXXVII, p. 208-210.
183. LACOUTURE et DAMADE. — A propos du diagnostic des lésions du carrefour sous-hépatique. *Rev. de chir.*, 1923, p. 613.
184. LAIGNEL-LAVASTINE. — Cancer primitif de la vésicule biliaire chez une ancienne lithiasique biliaire; pigmentation cutanée, ganglions semi-lunaires normaux. *Bull. Soc. anat. Paris*, t. LXXVIII, 1903, p. 858.
185. LAMBERT-ROGAS. — Cancer de la vésicule biliaire et cholecystite calculeuse. *Brit. Med. Journ.*, mars 1925.
186. LANDSTEINER (K.). — Über das sarkom der gallenblase. *Wiener Klin. Woch.*, 1904, n° 6, p. 163; *Zeitschr. f. Klin. med.*, t. 62, p. 427, 1907.
187. LASPEYRES. — Das carcinom der gallenblase, besonderer Berücksichtigung der Fruhdiagnose; zusammen fassendes Referat auf Grund der literatur der lezen. *Jahre centralbl. f. d. Grenzgeb. d. med. u. chir.*, Iéna, 1901, t. 4, p. 40, 21, 74, 110.

188. LECÈNE et LERICHE. — Thérapeutique chirurgicale. Masson.
189. LECÈNE. — Cancer du fond de la vésicule et cancer simultané du carrefour des voies biliaires. Cholécystectomie et résection du cholédoque et de l'hépatique. Guérison opératoire. *Bull. et mém. Soc. anat. Paris*, 1908, p. 230.
190. LEGRY et POLLET. — Cancer de la vésicule avec adénopathie considérable. *Soc. anat. Paris*, 1922, p. 160.
191. LEITCH. — Gallstones and cancer of the gallbladder. *Brit. Med. Journ.*, sept. 1914.
192. LEJARS. — Résultats immédiats et éloignés de l'intervention dans les cholécystites. Congrès de chirurgie, 1899.
193. LEJONNE et MILANOFF. — Double fistule biliaire gastrique et duodénale; cancer de la vésicule biliaire; lithiase cholécocique. *Bull. anat. Paris*, 1900, t. 2, p. 133.
194. LERICHE. — Adén. de la vésicule biliaire. *Lyon méd.*, 1913, CXX, p. 1244.
195. LERMOYEZ. — Epithélioma cylindrique de la vésicule. *Soc. anat. Paris*, 1887.
196. LEROUX (H.). — Cancer primitif de la vésicule biliaire; propagation au foie; lithiase. *Soc. anat. Paris*, 1879.
197. LIBERT (E.). — Le tubage duodénal dans les cancers biliaires. *Journ. méd. franç.*, XIX, 1930, n° 8, août, p. 296.
198. LIEBENOW. — Cité par Firket.
199. LORRAIN. — Sur un cas de calculose avec dégénérescence cancéreuse et envahissement du foie. *Soc. anat. Paris*, juin 1903.
200. LUBARSCH. — *Verh. der Path. Ges.*, 1906, Stuttgart.
201. LUCKETT. — Un cas de lithiase biliaire et cancer de la vésicule avec envahissement de la paroi abdominale. *Am. Journ. of Surgery*, t. 25, avril 1911, p. 138.
202. LUGER. — Zur symptomatologie der Gallenblasenkarsinoms. *Medizinklin.*, n° 48, 1925, p. 1801.
203. LUGONES (C.). — Adénocarcinoma primitivo de la vesicula biliar. *Semana med. Buenos-Ayres*, 1922, t. 29, p. 98.

204. MACCARTHEY (W. C.). — The pathology of the gallbladder and some associated lesions; specimens from 363, cholecystectomies. *Ann. surg.*, 1910, t. 51, p. 651.
205. MAC-CARTHY. — A biological conception of neoplasia. *Ann. J. M. S.*, 1919, t. 157, p. 657-674.
206. MAC-CARTHY and CORKEY. — Early lesions in gallbladder. *Ann. Journ. M. S.*, 1920, t. 159, p. 646.
207. MAC-CRAE (T.). — Jaundice with enlarged liver in a Young adult; Primary carcinoma of the gallbladder. *Internat. clin. Phila*, 1917, 27, t. 2, p. 46-53.
208. MAGOUN and RENSHAW. — Malignant neoplasia in the gallbladder. *Ann. of surgery*, 1921, t. LXXIV, p. 700-720.
209. MANJONE. — Sobre un caso de carcinoma de la vesicula biliar. *Semana med. Buenos-Ayres*, 1917, t. 24, p. 428.
210. MARCORA. — Sur une tumeur rare de la vésicule. *Soc. médico-chir. di Pavia Iomai*, 1912.
211. MARNIER (H.). — Cancer primitif de la vésicule biliaire; lithiase. *Soc. anat. de Paris*, 1903.
212. MARSHALL (J.). — Tumors of the bile ducts : *Surg. gyn. and obst.*, t. LIV, 1932, n° 1, janv., p. 6.
213. MARTENS. — Brün's Beitr., 1922, t. CXXVI.
214. MARTIN. — Carcinoma of the gallbladder involuing the ductus choledocus. *Ann. surgery Phila.*, 1914, p. 401.
215. MARTZLOFF. — Carcinoma of the cervix utéri. apathological Study. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1923, t. 34, p. 141-149, 184-193.
216. MASSABUAU. — Cancer primitif de la vésicule biliaire. *Montpellier médical*, 1908, p. 521.
217. MAUREL et DAUMIE. — Un cas de cancer de la vésicule simulant un cancer massif du foie. *Gaz. méd. chir. de Toulouse*, 1891, f. 273.
218. MAYO (Ch. et W.). — A rewiev of 1.500 operations for gallstones diseases with special references to the mortality. *Am. J. of surgery*, 1906, t. II, p. 209.
222. MAYO-ROBSON. — Gallbladder and Bile ducts. *New-York Wood*, 1904.

219. MAYO (W.). — Malignant disease involving to the gallbladder
Philadelphia Saunders, vol. I, p. 384.
220. — Carcinoma of the gallbladder. *Collected papers of the Mayo clin.*, 1910, II, 144.
221. — Papillomas of the gallbladder. *Am. Surgery Phila.*, 1915.
223. MEERPHY (J.-B.). — Carcinoma of choletic gallbladder. *Surg. Clin. Chicago*, 1916, t. V, p. 427-430.
224. MENETRIER. — Le cancer, t. XII.
225. MENZER. — The pathogenesis of biliary calculi. *Arch. Surg.*, 1927, vol. 14, p. 14-28.
226. MEUNIER. — Cancer primitif de la vésicule biliaire, lithiase biliaire. *Bull. Soc. anat. Paris*, t. LXVIII, 1893, p. 585.
227. MICHAUX. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire. Cholécystectomie, résection hépatique, Soc. de chir. de Paris, nov. 1907.
228. MONCKEBERG (J.-G.). — Über einen Fall von Doppel carcinom der gallenblase zugleich ein Beitrag zur metaplasie. *Frage Arch. f. Path. an. Berlin*, 1902, t. CLXIX, p. 359-372.
229. MOREAU. — Endothéliome de la vésicule empyémateuse et renfermant des calculs. *Journ. de chir. belge*, févr. 1911.
230. MORIN. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire. Soc. anat., juill. 1897.
231. MORIN. — Contribution à l'étude de l'épithélioma de la vésicule biliaire. Thèse Paris, 1891.
232. MOUTIER. — Cancer primitif de la vésicule avec propagation au foie, perforation de la vésicule, formation d'une poche biliaire enkystée dans l'épaisseur du mésocôlon ascendant, poche prise pour une dilatation de la vésicule. *Arch. gén. de méd.*, 1903, p. 2001-2007.
233. MOUNAUD. — Contribution à l'étude des formes cliniques du cancer de la vésicule. Thèse de Lyon, 1923.
234. MOYNIHAN. — Gallstones and cancers. *Lancet*, 1905, t. I, p. 1227.

235. MOYNIHAN. — Carcinoma of the hepatic duct. *Ann. Surg.*, 1932, t. XCV, p. 468.
236. MULOT. — Ephélioma pavimenteux de la vésicule biliaire à globes épidermiques. *Bull. Soc. anat. de Paris*, 1882.
237. MUSSER. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1889, t. CXXI, p. 525.
238. NAUNYN. — Quoted by Skerril (J.-G.), cancer of the gallbladder. *Ann. of surgery*, 1906, t. XLIV, p. 866-891.
239. NEHRKORN. — Plattenepithelkrebs der gallenblase. *Virch. Arch.*, 154.
240. NEWJADOMSKI. — Med. Obozo mosk, t. 103, p. 190, 1900, cité par Goldstein.
241. NICHOLSON (J.-W.). — Three cases of squamous-celled carcinoma of the gallbladder. *Journ. path. et bact. Cambridge*, 1908, t. 13, p. 41.
242. NISSEN. — Cancer de la vésicule avec infiltration du lobe droit du foie. Résection des deux organes. *Deutsche Etschr. f. chir.*, t. 229, p. 143-144, 1930.
243. OBERLING. — Cancérs hétéromorphes et métaplasie épithéliale. *Bull. pour l'étude du cancer*, févr. 1921.
244. OETTINGER. — Cancer primitif de la vésicule biliaire, calculs biliaires. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1884, t. LIX, p. 551.
245. O'KELLY. — Primary cancer of gallbladder resulting from gallstones. *Transact. Roy. Acad. med. Ireland*, 1915, t. XXXIII, p. 375.
246. PAGENSTECHE. — Cancer de la vésicule biliaire. Soc. des méd. de Wiesbaden, juin 1911.
247. — Ueber den Krebs der gallenblase. *Sam. Klin. vort.* Leipzig, 1913.
248. PARLAVECCHIO. — Uber einen Fall von primaerem sarkom einer empyematosen gallenblase. *Arch. fur Klin. Chir.*, t. 87, p. 365, 1908.
249. PALASSE et LAMBERT. — Cancer de la vésicule avec lithiase. Soc. nat. de méd. et des Soc. méd., févr. 1928.
250. PALLIN (Gustave). — Das carcinom des ductus hépaticho-ledgehus seinechirurgische Behandlung. *Beitr. z. Klin. chir.*, 1921, t. CXXI, p. 84.

251. PAPIN (Fel). — Les indications chirurgicales dans la lithiase de la vésicule biliaire. *Pratique méd. franc.*, mai 1924.
252. — Cholécyстите calculeuse et cancer de la vésicule biliaire. Congrès franç. de chir., séance 12 oct. 1929, et *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1929, t. CVI, n° 11.
253. PASSERON (J.-S.). — Sarcoma de la vésicule biliar. *Semana med. Buenos-Ayres*, 1922, t. XXIX, p. 416.
254. PAUCHET. — Cancer de la vésicule biliaire. *Journ. de méd. de Paris*, 1922, p. 739.
255. PAULUS. — Case of primary carcinoma of gallbladder métastasis in bouch of Douglas and in mesenteric glands, gallstones. *J. Oklahoma ML... ass Muskogee*, 1922, t. 15, p. 334.
256. PAXSON. — Carcinoma of the gallbladder. *Hahnemann Month. Phila*, 1921, t. LVI, p. 25.
257. PELNAR. — Carcinoma de la vésicule. *Casop. lek. cesk.*, 1930, t. I, p. 104.
258. PELS-LEUDEN (P.). — Ueber papillare Wucherungen in der gallenblase und ihre Beziehungen zur chollélithiasis und zum carcinom. *Arch. f. Klin. chir. Berlin*, 1906, t. XXX, p. 125-160.
259. PETIT. — *Bulletin de l'Association pour l'étude du Cancer*, 1910.
260. PETRIDIS (Pavlos). — Deux cas de calculo-cancer de la vésicule biliaire. Soc. de gastro-ent. de Paris, séance du 11 mai 1931; *Arch. biol.*
261. PIC et GARDÈRE. — Néoplasme primitif de la vésicule biliaire généralisée au foie. *Lyon méd.*, 1912, t. CXII, p. 516.
262. PIC. — Sténose du duodénum adhérent à une vésicule cancéreuse. *Rev. de méd.*, 1894.
263. POLLACK. — Beitrag zur métaplasie. *Arb. aus path. Inst. Posen*, 1901.
264. POLLET. — Contribution à l'étude du cancer primitif de l'ampoule de Vater. Thèse Paris, 1922, n° 333.
265. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire. *Gaz. des hôp.*, 1922, n° 57, p. 917.

266. POLIZZI (S.). — Résection du foie pour cancer de la vésicule avec envahissement hépatique. *Gazetta degli ospedali e delle clinic Milan*, an. LII, n° 39, 27 sept. 1931, p. 48.
267. POTHERAT. — Cancer de la vésicule biliaire. Soc. de chir. de Paris, juill. 1908.
268. PYTEL (Q.). — Zur Kasuistik der benignen geschwulste der gallenblase. *Zentralbl. f. chir.*, t. LVII, 1930, n° 36, 6 sept., p. 2240.
269. PRESNO (J.-A.). — Néoplasias malignas de la vésicula biliar. *Ann. de chir.*, t. 2, 1930, n° 6, déc., p. 487.
270. — Néoplasias malignas de la vésicula biliar. *Rev. de méd. et chir. de La Habana*, t. 35, 1930, n° 10, 31 oct., p. 615.
271. PROESCHER. — A remarkabla case of carcinoma of the gallbladder in a man 22 years old. *J. Ann. Méd. Ass. Chicago*, 1907, t. XLVIII, p. 481.
272. QUANTE. — Sur un épithélioma pavimenteux de la vésicule biliaire. Thèse de Giessen, 1909.
273. QUENU. — Cancer de la vésicule biliaire. *Bull. et Mém. Soc. de chir. Paris*, 1908, t. 34, p. 245.
274. RABE et RAY. — Cancer primitif de la vésicule biliaire. Soc. d'anat., nov. 1897.
275. RABINOVITCH (J.) et KIEFFER (R. S.). — Squamouscell. carcinoma of the gallbladder. *Surg. gynec. and Obst.*, t. LH, 1931, n° 4, avril, p. 831.
276. RICHOU, LE CORNIL, THOMAS. — Métastase frontale d'un cancer primitif de la vésicule biliaire. Soc. de méd., juill. 1924, Nancy.
277. RIEDEL. — Zur diagnose und therapie des Gallenblasenkarzinomes. *Munchen med. woch.*, 1911, t. LVIII, p. 1337.
278. RILLY (J.-W.). — Cancer of the gallbladder with metastasis of the liver and abdominal lymph glands, *J. Oklahoma M. ass. Muskowee*, 1912, t. XV, p. 200.
279. RIMLIŃ. — Ueber einem Fall von primaren Gallenblasencarcinom mit sekundarem Ovarialcarcinom. *Munchen*, 1913.

280. ROGER (H.) et JOURDAN. — Cancer primitif de la vésicule biliaire. Soc. de Méd. Montpellier, 1911.
281. — Cancer de la vésicule avec généralisation au péritoine, au foie, au pancréas, à la plèvre. *Montpellier médical*, 1911, p. 458.
282. ROSSINGER (W.). — Ueber mischkrebse dergallenblase. *Beitr. r. pathol. anat.*, t. LXXXV, 1930, n° 1, juill., p. 181.
283. ROLLESTON, HUMPHRY and NEE (M.-C.). — Diseases of the gall-bladder, 3 ed., p. 738-758, London Macmilan, 1929.
284. ROSENTHAL. — Primary mélano-carcinoma, *Am. J. cancer* (suppl.), t. 15, p. 2288-2300, juill. 1931; *Tr. Chicago. Path. Soc.*, t. 13, p. 419-420, juin 1931.
285. ROUFFART. — Cancer primitif de la vésicule biliaire, infection cancéreuse généralisée. *Presse méd. belge*, 1893, t. XLV, p. 265.
286. ROUILLARD. — Peut-on provoquer expérimentalement des cancers de la vésicule biliaire? *Presse méd.*, 1925, n° 60, p. 1014.
287. ROUSSEL. — Cancer papillifère de la vésicule biliaire, *Journ. de chir. et Ann. Soc. belge de chir.*, 1923, p. 165.
288. ROUVIÈRE. — Cancer de la vésicule biliaire et ses rapports avec la lithiase. Thèse Montpellier, 1914.
289. ROWING. — Pathogénie des calculs biliaires, Masson.
290. RUTHON. — Diagnostic et traitement du cancer de la vésicule biliaire. Thèse Lyon, 1905.
291. RUGE (L.). — Gallenblasen carcinom und cholelithiasen? Uebersicht von 79. Sektions befundenvon krebs der gallenblase (68) und der gallenlange (11), Leipzig, 1915.
292. SALMON (A.-R.). — Le cancer primitif de la vésicule biliaire; étude anatomo-pathologique et clinique. Thèse Paris, 1930.
293. — Cancer primitif de la vésicule biliaire. *Rev. de méd.*, Paris, t. 49, p. 77-89.
294. — Les tumeurs malignes primitives de la vésicule biliaire. *Jour. de méd. franç.*, 1930, n° 8, p. 280.

295. SAND et MEYER. — Transformation de la vésicule biliaire tout entière en un kyste papillifère. *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, Paris, 1911, t. 23, p. 523-528.
296. SAVY, BONNET et MARTIN. — *Lyon chirurgical*, juin 1913, p. 673.
297. SCHERB. — Cancer primitif de la vésicule. Ictère chronique. *Bull. méd. Algérie*, Alger, 1903, t. 16, p. 488.
298. SHAPIRO (P.-F.) et LIFVENDAHL (R.-A.). — Tumors of the extra-hepatic bile ducts, *Ann. of surgery*, t. XCIV, 1931, n° 1, juill., p. 61.
299. SHADIOTTI. — Cancero della cistifellea. *Gaz. degli ospid. Milano*, 1920, t. XL, p. 475.
300. SHELLEY et ROSS. — Cancer primitif de la vésicule biliaire d'après 19 cas. *Arch. of surgery Chicago*, t. 23, n° 1, juill. 1932.
301. SHEUIL (J.-J.). — Cancer of the gallbladder. *Ann. of surgery*, Philadelphia, 1906, t. XLIV, p. 886-891.
302. SCHONLANCK (A.). — Ein beitrage zur kasuistik das primaeren sarkoms der gallenblase. *Trf. Z.f. Path.*, t. XV, 1914, p. 307.
303. SHUBERT. — Ueber den primaren gallenblasenkrebs und seine Beziehung zu ballensteinen. Thèse Leipzig, 1892.
304. SCHWIETERING. — Ueber das Gallenblasencarcinom nach dem material des gottinger pathologisch anatomischen Instituts wahrend der jahre, 1908, Gottingen
305. STRASSMANN (P.). — Sarkom der gallenblase. *Ztschr. f. Geburtsh u. gynak. Stuttg.*, 1911, t. LXIX, p. 292.
306. SIEGERT. — Zur ætiologie des primaren carcinoms. *Arch. f. pathol. anat.*, 1893, t. CXXXII, p. 353-368.
307. SILVA (A.-J.). — Cancer primitif de la vésicule biliaire. *Revue méd. de Chile*, 1931, t. LIX, p. 195.
308. SIMMONDS. — Ueber Mischkrebs der gallenblase. *Centr. f. Allg. path. u. anat.*, Iena, 1911, t. 22, p. 577.
309. SMITHIES (Frank). — Primary carcinoma of the gallbladder on analysis of 23, proven instances of the disease. *Am. J. M. Sc.*, 1919, t. CLVII, p. 87.
310. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Med. progress Louisville*, 1919, p. 270.

311. SOLOMON. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Indianapolis Med. J.*, 1917, t. 20, p. 343.
312. SPRINGER (Ernst). — New growths involving the terminal bile and pancreatic ducts. *Boston M. et S. J.*, 1923, t. CXCH, p. 907.
313. SPEESE. — Primary squamous carcinoma of the gallbladder. *An. Pens. M. Bull. Phila.*, 1906-7, t. 49, p. 300.
314. STAJANO. — Le précancer. Doin, 1924
315. STEIN et FOURCHE. — Tactique opératoire des voies biliaires.
316. STILDER. — Cancer primitif de la vésicule. *Semaine médicale*, 1886.
317. STOW. — Case of malignant disease of gallbladder simulating hydro-nephrosis, *Canada journ. med. and surg.*, 1900, t. 8, p. 147.
318. STRAUSY. — Carcinoma of the gallbladder. *Gyogiaszat.*, 1929, t. 2, p. 530.
319. TAVERNIER. — Cancer de la vésicule biliaire après cholécystomie. Soc. de chir. Lyon, mars 1925.
320. THEIN. — Cancer de la vésicule à la suite d'un traumatisme. *Monotschrift fur Unfall und Invalidenwesen*, déc. 1911.
321. THÉVENARD. — Des tumeurs apyrétiques liquides de la vésicule, dégénérescence kystiques ou hydropisie. *Paris chir.*, 1922, t. 44, p. 161-163.
322. THIROLOIX. — Formes cliniques des cancers de la vésicule. *Clin. Paris*, 1907, t. 2, p. 183.
323. THOELE. — Neue Deut. chir., vol. 7; Stuttgart, F. Enke, 1913.
324. TINIER, PATEL, BÉRARD. — Enorme cholécystite calculeuse déterminant de la sténose pylorique, gastro-entérostomie et cholécystectomie cancer primitif de la vésicule, cholécystectomie secondaire, guérison. Soc. de chir. Lyon, mai 1908.
325. TREMOLIÈRES et SALMON (A.-R.). — Diagnostic des syndromes douloureux du carrefour abdominal supérieur. *Rev. de méd.*, 1927, n° 10, et *Journ. méd. franç.*, t. 17, n° 8, août 1928.

326. TYSON. — Hypernephroma of gallbladder, choleystectomy. *Brit. J. surg. Bristol*, 1925-1926, t. XIII, p. 757, 759.
327. VANDER-VEER. — Some observations of gallstones with reference to cancer of the gallbladder associated with cholelithiasis. *Proc. Path. Soc. Philadelphia*, 1918, t. XXXVIII, p. 27.
328. VEAUX. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire. Thèse Paris, 1922, n° 289.
329. VILLARD. — Cancer colloïde des voies biliaires ayant débuté par la vésicule. *Bull. Soc. anat.*, 1869.
330. — Tumeur du fond de la vésicule. *Lyon méd.*, 1914, p. 401.
331. VILLARET, SALMON et WALLICH. — Cancer colloïde atypique de la vésicule biliaire. *Arch. mal. app. dig.*, t. XXI, 1931, n° 4, p. 426.
332. VINCENT (W. G.). — Malignancy of the biliary apparatus. *Med. rec. N. Y.*, 1917, t. XCH, p. 933-936.
333. WARING. — Cholecystitis papillomatosa malignum. *Journ. med. ass. georgia, augusta* 1918-1919, t. VIII, p. 105.
334. WARTHIN. — Quoted by Ewing.
335. WATHS. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Virginia Mounth. Richmond*, 1922-1923, t. 49, p. 175-180.
336. WEBBER. — Grades of malignancy in primary carcinoma of the gallbladder. *Surg. gyn. and obst.*, 1927, t. XLIV, p. 756-760.
337. WEIDMANN. — Primary carcinoma of the gallbladder associated, with cholelithiasis. *Proc. path. soc. Phila.*, 1918, t. 38, p. 34.
338. WEISS (T. H.). — Hémorragies consécutives aux opérations sur les voies biliaires. *Rev. méd. de l'Est*, 1899.
339. WELD et MARKLEY. — Report of a case of Hodgkin's; disease with primary tumor in gallbladder. *Illinois M. J. Springfield*, 1909, t. 46, p. 662.
340. WEST. — Quoted by Ewing.
341. WHITE (J. H.). — Papillary adénocarcinoma and hybrie ulcer case. *Southwestern med.*, t. 46, April 1932, p. 172-174.

342. WALZEL. — Les tumeurs de la vésicule et du pancréas. *Wiener Klinische Wochenschrift*, an. XLIV, n° 44, 30 oct. 1931, p. 54.
343. WORNER. — Beginnendes carcinom der gallenblasenwand. *Verh. d. ges. f. chir.* 31, Congr. 1902.
344. ZENHER. — Der primäre Krebs der Gallenblase und seine Beziehungen zu Gallensteinen. Thèse Leipzig, 1889.
345. — Heinrich. — Der primäre krebs der gallenblase und seine Beziehung zu Gallensteinen und gallenblasen-narben. *Deutsche. Arch. f. Klin. med.*, 1888, t. XLIV, p. 159-184.

ADDENDUM

346. BURDEN. — Surgical pathology of the gall bladder. *Ann. of surgery*, 1927.
347. CRILE. — *Ann. of surgery*, 1923.
348. DAVID. — *Ann. of surgery*, 1928, t. 87.
349. HITZROT et CORNELL. — Cités par Cantee.
350. KÜMMEL. — *Beiträge für u. Chirurgie*, 1907, t. 55, p. 58.
351. GOULLIoud. — *Corresp. Blatt für Schweizer Artze*, 25 sept 1919.
352. MARTIN. — *Ann. of surgery*, 1925.
353. MILLER et HOUCKY. — Carcinoma of the hepatotic duod. *Ann. of surg.*, 1932, t. 95, p. 468.
354. SANTEE. — Surgical aspects gall. bladder disease. Bellevue Hospital, New-York. *Ann. of surgery*, mai 1931, p. 1156.
355. STARR JUDD et GRAY. — *Surg. gyn. and obst.*, sept. 1932, n° 3, p. 308.

